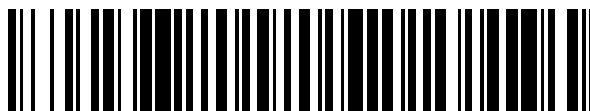


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 259**

51 Int. Cl.:

C07C 311/16 (2006.01) **C07D 295/116** (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01) **C07D 333/18** (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07C 317/24 (2006.01)

C07C 323/24 (2006.01)

C07D 207/20 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

C07D 211/24 (2006.01)

C07D 213/40 (2006.01)

C07D 235/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2009 E 09724483 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2268612**

54 Título: **Inhibidores de metaloproteinasa de matriz a base de arilsulfonamida**

30 Prioridad:

24.03.2008 US 38882

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.12.2014

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**EHRHARDT, CLAUD;
MCQUIRE, LESLIE WIGHTON;
RIGOLLIER, PASCAL;
ROGEL, OLIVIER;
SHULTZ, MICHAEL y
TOMMASI, RUBEN ALBERTO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 524 259 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de metaloproteinasa de matriz a base de arilsulfonamida

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que son útiles como inhibidores de las metaloproteinasas de matriz, tales como la metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2), la metaloproteinasa de matriz 8 (MMP-8), la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9), la metaloproteinasa de matriz 12 (MMP-12), y la metaloproteinasa de matriz 13 (MMP-13).

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son proteinasas que están involucradas en la descomposición y remodelación de las matrices extracelulares (ECM) bajo una variedad de condiciones fisiológicas y patológicas. Las MMP, que comprenden una familia de más de 20 miembros, utilizan Zn^{2+} en los sitios activos para catalizar la hidrólisis de las ECM. Con base en sus especificidades de sustrato, se pueden clasificar ampliamente en tres subfamilias: colagenasa, estromelisin, y gelatinasas.

Bajo condiciones fisiológicas normales, estas enzimas sirven para muchas funciones importantes, incluyendo la curación de heridas y la remodelación de tejido. Sin embargo, cuando estas enzimas se activan en exceso, pueden degradar en exceso las ECM, lo cual da como resultado condiciones de enfermedad. Por ejemplo, se cree que MMP-2 y MMP-9 (ambas son gelatinasas) están involucradas en la patogénesis de enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas en muchos órganos. La actividad en exceso de MMP-8, también conocida como colagenasa-2 o colagenasa de neutrófilos, está asociada con enfermedades tales como enfisema pulmonar y osteoartritis. Véase Balbin y colaboradores, "Collagenase 2 (MMP-8) expression in murine tissue-remodeling processes, analysis of its potential role in postpartum involution of the uterus," J. Biol. Chem., 273 (37): 23959 - 23968 (1998). La actividad en exceso de MMP-12, también conocida como elastasa de macrófagos o metaloelastasa, juega un papel clave en la invasión tumoral, artritis, aterosclerosis, síndrome de Alport, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). MMP-1 y MMP-13 están involucradas en la proteólisis del colágeno. La degradación excesiva del colágeno está asociada con el desarrollo de diferentes enfermedades, incluyendo osteoartritis. Véase, por ejemplo, P. G. Mitchell y colaboradores, "Cloning, expression, and type II collagenolytic activity of matrix metalloproteinase-13 from human osteoarthritic cartilage," J Clin Invest. 1 de febrero de 1996; 97(3): 761 - 768.

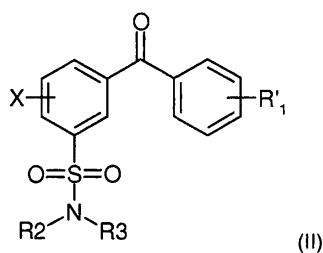
Se conocen muchos inhibidores de la MMP en el arte. Sin embargo, los inhibidores existentes de la MMP se basan típicamente en los derivados del ácido hidroxámico. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 8.500.983 concedida a Kottirsch y colaboradores, divulga el uso de derivados del ácido hidroxámico como inhibidores de la MMP. Las patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Nos. 6.277.987 y 6.410.580 concedidas a Kukkola y colaboradores, divulgan los derivados del ácido sulfonilamino y del ácido sulfonilamino hidroxámico como inhibidores de la MMP. La fracción de ácido hidroxámico en estos inhibidores se enlaza al sitio activo de Zn^{2+} para inhibir las actividades enzimáticas.

Aunque los inhibidores de la MMP basados en ácido hidroxámico del estado del arte son efectivos en la inhibición de las MMP, subsiste la necesidad por diferentes tipos de inhibidores de la MMP.

El documento EP1288199A2 divulga derivados de sulfonamida donde se manifiesta que inhiben las metaloproteinasas 12 de matriz.

La presente invención proporciona nuevos inhibidores de la MMP que se basan en arilsulfonamidas. En la presente invención se describen diferentes realizaciones de la invención. Se reconocerá que se pueden combinar las características especificadas en cada realización con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



en donde R'_1 se selecciona de cicloalquilo (C_3-C_7), $HC(O)-$, heteroarilo de (5-9) miembros, o heterocicloalquilo de (4-9) miembros, o arilo (C_6-C_{12}), dicho arilo (C_6-C_{12}), heteroarilo (C_6-C_{12}), heteroarilo de (5-9) miembros, y

heterocicloalquilo de (4-9) miembros están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₇), carboxilo, alcocarbonilo (C₁-C₇) carbonilo, y HC(O)-;

R₂ y R₃ son hidrógeno;

X es halógeno, o alcoxi (C₁-C₇);

- 5 "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que pueden ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados o enlazados covalentemente;

- 10 "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, completamente saturado, parcialmente saturado o insaturado, no aromático que puede estar condensado, colgante, o espiro, y que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono en donde cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el -CH₂- en el anillo puede ser reemplazado con un grupo -C(O)-, y el heteroátomo de azufre puede también ser opcionalmente oxidado a grupos S(O) o S(O)₂ y en donde, en el sistema anular fusionado, un anillo puede ser un anillo heterocíclico no aromático, y el(los) otro(s) anillo(s) puede(n) ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

- 15 "cicloalquilo" se refiere a grupos monocíclico hidrocarbonados monocíclicos o bicíclicos saturados; y

"heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (III)



- 25 en donde R'₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, R₅C(O)-, R₆SO₂-, (R₇)NH-C(O)-, o (R₈)(R₉)N-, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, dicho arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquil-SO₂-, alquil-C(O)-, heterocicloalquil-alkil-, alquil-alcoxi-, alcoxi-, alquilo, arilo, cicloalquilo, halo, alcoxi-alkil-, alquil-OC(O)-, cicloalquil-alkil-, dialquilamino-alcoxi-, y dialquilamino-alkil-;

en donde R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son independientemente alquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo (C₁-C₇), halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₇), y arilo;

R₂ y R₃ son hidrógeno;

- 30 X se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, nitro, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, H₂N-SO₂-, R₅-C(O)-, alquilo, o R₄-O, en donde R₄ y R₅ son independientemente alquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo (C₁-C₇), halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₇), y arilo;

Y es C o N;

- 35 "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6 - 20 átomos de carbono que pueden ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí o ligados covalentemente

- 40 "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo heterocíclico no aromático completamente saturado, parcialmente saturado o insaturado que puede estar fusionado, colgante, o espiro, y que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono en donde cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno

y azufre, donde el $-CH_2-$ en el anillo puede ser reemplazado con un grupo $-C(O)-$, y un heteroátomo de azufre también pueden ser opcionalmente oxidado hasta grupos $S(O)$ o $S(O)_2$ y en donde, en el sistema anular fusionado, un anillo puede ser un anillo heterocíclico no aromático, y el(los) otro(s) anillo(s) puede(n) ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

5 "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados; y

"heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico o policíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

o

10 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

Preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (III), en la que R_1 se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), arilo (C_6-C_{12}), heteroarilo de (5-9) miembros, cicloalquilo (C_3-C_7) - alquil (C_1-C_4)--, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de alquil (C_1-C_4)- SO_2 --, alquil (C_1-C_4)- $C(O)$ --, heterocicloalquilo de (5-9) miembros - alquil (C_1-C_4)--, alquil (C_1-C_4) - alcoxi (C_1-C_4)--, alcoxi (C_1-C_4)--, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7), halógeno, alcoxi (C_1-C_4) - alquil (C_1-C_4)--, alquil (C_1-C_4)- $OC(O)$ --, dialquilamino (C_1-C_4) - alcoxi (C_1-C_4)--, y dialquilamino (C_1-C_4) - alquil (C_1-C_4)--;

R_2 y R_3 son hidrógeno;

X es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C_1-C_7); o

20 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

También preferiblemente, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (III), en donde R_1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), fenilo, piridina, dicha piridina está opcionalmente sustituida por uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo (C_3-C_7), alquilo (C_1-C_4), halo, alcoxi (C_1-C_4) - alquil (C_1-C_4)--, heterocicloalquilo de (5-9) miembros - alquil (C_1-C_4)--, heterocicloalquilo de (5-9) miembros - alcoxi (C_1-C_4)--, y dialquilamino (C_1-C_4) - alquil (C_1-C_4)--; R_2 y R_3 son hidrógeno; X es halógeno; Y es C o N; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

La presente invención proporciona los compuestos de las fórmulas II y III, y composiciones farmacéuticas que emplean tales compuestos, y tales compuestos, para uso como medicamentos.

30 Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones, y siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán al plural, y viceversa.

Como se utiliza en la presente invención, el término "alquilo" se refiere a una fracción hidrocarbonada ramificada o no ramificada, completamente saturada. Preferiblemente, el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, y similares.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en la porción del anillo. Preferiblemente, el arilo es un arilo ($C_6 - C_{12}$). Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, o tetrahidronaftilo.

40 Además, el término "arilo" como se usa en la presente invención, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí o enlazados covalentemente. Tal como se utiliza aquí, el término "carbamoilo" se refiere a $H_2NC(O)-$, alquil-NHC(O)-, (alquil) $_2NC(O)-$, aril-NHC(O)-, alquil(aril)NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil(heteroaril)-NC(O)-, aril-alquil-NHC(O)-, alquil(aril-alquil)NC(O)- y similares.

45 Tal como se utiliza en la presente invención, el término "sulfonamido" se refiere a alquil- $S(O)_2-NH-$, aril- $S(O)_2-NH-$, aril-alquil- $S(O)_2-NH-$, heteroaril- $S(O)_2-NH-$, heteroaril-alquil- $S(O)_2-NH-$, alquil- $S(O)_2-N$ (alquil)-, aril- $S(O)_2-N$ (alquil)-, aril-alquil- $S(O)_2-N$ (alquil)-, heteroaril- $S(O)_2-N$ (alquilo)-, heteroaril-alquil- $S(O)_2-N$ (alquil)- y similares.

Como se utiliza en la presente invención, el término "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo heterocíclico no aromático, completamente saturado, parcialmente saturado, o insaturado, por ejemplo, el cual es un sistema anular monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 12 miembros, o tricíclico de 10 a 15 miembros, el cual puede ser fusionado, colgante, o espiro, y tiene al menos un heteroátomo en cuando menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el -CH₂- sobre el anillo puede ser reemplazado con un grupo -C(O)-, y el heteroátomo de azufre también puede ser opcionalmente oxidado hasta los grupos S(O) o S(O)₂. En el sistema anular fusionado, un anillo puede ser un anillo heterocíclico no aromático, y el(los) otro(s) anillo(s) puede(n) ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o a un átomo de carbono.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, triazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxolienilo, 1,1,4-trioxo-1,2,5-tiadiazolldin-2-ilo, y similares.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinclidinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, decahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, quinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2.3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), ftalazinilo, y similares.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, dibenzoazepinilo, ditienoazepinilo, bencindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, xantenilo, carbonilo, y similares.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sulfonilo" se refiere a R-SO₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, aril-O-, heteroaril-O-, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, o heterocicloalquilo.

Como se utiliza en la presente invención, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde alquil se definió aquí anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. Como se utiliza en la presente invención, el término "alcoxi inferior" se refiere a los grupos alcoxi que tienen aproximadamente 1 a 7, preferiblemente aproximadamente 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente invención, el término "acilo" se refiere a un grupo R-C(O)- de 1 a 10 átomos de carbono, de una configuración recta, ramificada, o cíclica, o una combinación de las mismas, unido a la estructura progenitora a través de la función carbonilo. Tal grupo puede ser saturado o insaturado, y alifático o aromático. Preferiblemente, R en el residuo acilo es alquilo, o alcoxi, o arilo, o heteroarilo. También preferiblemente, uno o más átomos de carbono en el residuo acilo pueden ser reemplazados por hidrógeno, oxígeno, o azufre, siempre que el punto de unión con el progenitor siga estando en el carbonilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo, ter-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Acilo inferior se refiere a acilo que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente invención, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados, de 3 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos hidrocarbonados monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo, y similares. Los ejemplos de grupos hidrocarbonados bicíclicos, incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, y similares. Los ejemplos de grupos hidrocarbonados tricíclicos incluyen adamantilo y similares.

Tal como se utiliza en la presente invención, el término "sulfamoilo" se refiere a H₂NS(O)₂-, alquil-NHS(O)₂-, (alquil)₂NS(O)₂-, aril-NHS(O)₂-, alquil(aril)-NS(O)₂-, (aril)₂NS(O)₂-, heteroaril-NHS(O)₂-, aralquil-NHS(O)₂-, heteroaralquil-NHS(O)₂- y el similares.

Como se utiliza en la presente invención, el término "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo como a un grupo -O-heteroarilo.

Como se utiliza en la presente invención, el término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R', en donde cada uno de R y R' es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, en donde ambos grupos

R y R' se unen opcionalmente para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino), en donde alquilo, arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo son como se definen en la presente invención.

Como se utiliza en la presente invención, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 14 miembros, o policíclico fusionado, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, o S. Preferiblemente, el heteroarilo es un sistema anular aromático de 5 a 10 miembros. Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2 o 3-tienilo, 2 o 3-furilo, 2 o 3-pirrolilo, 2, 4 o 5-imidazolilo, 3, 4 o 5-pirazolilo, 2, 4 o 5-tiazolilo, 3, 4 o 5-isotiazolilo, 2, 4, o 5-oxazolilo, 3, 4 o 5-isoxazolilo, 3 o 5-1,2,4-triazolilo, 4 o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2, 3 o 4-piridilo, 3 o 4-piridazinilo, 3, 4 o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2, 4 o 5-pirimidinilo.

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en el cual un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, 1, 2, 3, 5, 6, 7 u 8-indolizínilo, 1, 3, 4, 5, 6 o 7-isoindolilo, 2, 3, 4, 5, 6 o 7-indolilo, 2, 3, 4, 5, 6 o 7-indazolilo, 2, 4, 5, 6, 7 u 8-purinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 o 9-quinolizínilo, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-quinolilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-isoquinolilo, 1, 4, 5, 6, 7 u 8-ftalazinilo, 2, 3, 4, 5, o 6-naftiridinilo, 2, 3, 5, 6, 7 u 8-quinazolinilo, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-quinolinilo, 2, 4, 6 o 7-pteridinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-4aH carbazolilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-carbazolilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9-carbonilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, o 10-fenantridinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9-acridinilo, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 o 9-perimidinilo, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 o 10-fenantrolinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8 o 9-fenazinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 o 10-fenotiazinilo, 1, 2, 3, 4 - 6, 7, 8, 9 o 10-fenoxazinilo, 2, 3, 4, 5, 6 o 1, 3, 4-3, 5, 6, 7, 8, 9, o 10- benzoquinolinilo, 2, 3, 4 o tieno[2,3-b]furanilo, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o 11-7H-pirazino[2,3-c]-carbazolilo, 2, 3, 5, 6, o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2, 3, 4, 5, 7 u 8-5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1, 3 o 5-1H-pirazolo[4,3-d]oxazolilo, 2, 4 o 5-4H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3, 5 u 8-pirazino[2,3-d]-piridazinilo, 2, 3, 5 o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1, 3, 6, 7, 8 o 9-furo[(3,4-c)quinolinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, o 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2, 3, 6 o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]-triazinilo, 7-benzo[b]tienilo, 2, 4, 5, 6 o 7-benzoxazolilo, 2, 4, 5, 6 o 7-bencimidazolilo, 2, 4, 4, 5, 6 o 7-benzotiazolilo, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, o 9-benzoxapinilo, 2, 4, 5, 6, 7 u 8-benzoxazinilo, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11-1H-pirrol[1,2-b][2]-benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-quinolinilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8-isoquinolinilo, 2, 3, 4, 5, 6 o 7-indolilo, 2, 3, 4, 5, 6 o 7-benzo[b]tienilo, 2, 4, 5, 6 o 7-benzoxazolilo, 2, 4, 5, 6 o 7-bencimidazolilo, 2, 4, 5, 6 o 7-benzotiazolilo.

Un grupo heteroarilo puede ser mono, bi, tri, o policíclico, de preferencia mono, bi, o tricíclico, más preferiblemente mono o bicíclico.

Como se utiliza en la presente invención, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza en la presente invención, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. También, como se utiliza en la presente invención, el término "un isómero óptico" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye isómeros geométricos. Se entiende que se puede unir un sustituyente en un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye los enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no se pueden sobreponer entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son los estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar ya sea mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconoce se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que giren la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente invención contienen uno o más centros asimétricos, y por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se puedan definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las formas ópticamente puras, y las mezclas de compuesto intermedios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando tintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención, y que no sean biológicamente o de otra forma indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de los grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos. Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los

ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren en particular las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor y una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, estas sales se pueden preparar mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato, o similar de Na, Ca, Mg, o K), o mediante la reacción de la base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de ácido apropiado. Tales reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985).

Como se utiliza en la presente invención, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, así como materiales y combinaciones de los mismos, como sería conocido por alguien ordinariamente capacitado en el arte (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289 - 1329). Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocara la respuesta biológica o médica por parte de un sujeto, o que mejorará los síntomas, hará más lento o retardara el progreso de la enfermedad, o prevendrá una enfermedad, etc. En una realización preferida, la "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la expresión o actividad de MMP-2, y/o MMP-8, y/o MMP-9, y/o MMP-12, y/o MMP-13.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal. De preferencia, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, seres humanos), reses, ovejas, cabras, caballos, perros, conejos, gatos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente invención, el término "un trastorno" o "una enfermedad" se refiere a cualquier desarreglo o anomalía de una función; un estado físico o mental patológico. Véase Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W. B. Saunders Co. 27^a Edición, 1988).

Como se utiliza en la presente, el término "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico. Preferiblemente, la condición esta asociada con, o es mediada por MMP-2, y/o MMP-8, y/o MMP-9, y/o MMP-12, y/o MMP-13.

Como se utiliza en la presente invención, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, o cuando menos uno de los síntomas de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar cuando menos un parámetro físico, el cual puede ser o no discernible por el paciente. En todavía otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o del trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retardar el inicio o el desarrollo o el progreso de la enfermedad o del trastorno.

Como se utiliza en la presente invención, el término "un", "uno, una", "el, la", y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente invención, o que sea claramente contradicho por el contexto. La mención de intervalos de valores en la presente pretende invención

5 pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que caiga dentro del intervalo. A menos que se indique lo contrario en la presente invención, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si fuera individualmente mencionado en la presente invención. Todos los métodos descritos aquí se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente invención, o bien que sea claramente contradicho por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o un ejemplo de expresión (de ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente invención, pretende simplemente hacer más comprensible la invención, y no pretende generar una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativa de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

10 Cualquier átomo de carbono asimétrico sobre los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración (R), (S), o (R,S), de preferencia en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos, o mezclas de los mismos.

15 Cualquiera de las mezclas de isómeros resultantes se puede separar con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía en gel de sílice y/o cristalización fraccionada.

20 Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o intermedios se pueden resolver en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo.

25 La invención incluye los compuestos isotópicamente marcados farmacéuticamente aceptables de fórmula (I), en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferentes de la masa atómica o el número de masa usualmente encontrados en la naturaleza.

30 Los ejemplos de los isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen los isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , de carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , de cloro, tales como ^{36}Cl , de flúor, tales como ^{18}F , de yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , de nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , de oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , de fósforo, tales como ^{32}P , y de azufre, tales como ^{35}S . Ciertos compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I), por ejemplo, aquéllos que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en los estudios de distribución en el tejido de fármacos y/o de sustratos. Los isótopos radioactivos ^3H y ^{14}C son particularmente útiles para este propósito, en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) se pueden preparar en términos generales mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos capacitados en el arte o mediante procesos análogos a aquéllos descritos en la presente invención, utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado anteriormente empleado.

40 Finalmente, los compuestos de la presente invención se obtienen ya sea en forma libre, como una sal de los mismos.

45 Cuando está presente un grupo básico en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en las sales de adición de ácido de los mismos, en particular las sales de adición de ácido con la fracción imidazolilo de la estructura, preferiblemente las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Éstas se forman con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o ácido halohídrico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcanocarboxílicos ($\text{C}_1\text{-C}_4$), los cuales, por ejemplo, están sustituidos o no sustituidos por halógeno, por ejemplo ácido acético, tal como los ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo ácido oxálico, succínico, maleico, o fumárico, tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo ácido glicólico, láctico, málico, tartárico, o cítrico, tal como aminoácidos, por ejemplo ácido aspártico o glutámico, ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquilsulfónicos ($\text{C}_1\text{-C}_4$), por ejemplo ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos, los cuales están sustituidos o no sustituidos, por ejemplo, por halógeno. Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, y ácido maleico.

55 Cuando está presente un grupo ácido en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales de metales alcalinos, como las sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de tris-

(hidroximetil)metilamina, sales de dicitohexilamina, y sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, y similares. Las sales se pueden formar empleando métodos convencionales, convenientemente en presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de éste último, se pueden precipitar las sales con éteres, por ejemplo dietil éter. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para la purificación de los compuestos obtenidos.

Cuando están presentes tanto un grupo básico como un grupo ácido en la misma molécula, los compuestos de la presente invención también pueden formar sales internas.

Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, el metabolismo, y similares, en un compuesto de esta invención, después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de profármacos son bien conocidas por aquellos capacitados en la técnica. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulos 31 - 32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). En términos generales, los profármacos bioprecusores son compuestos inactivos o que tienen una baja actividad, comparados con el compuesto farmacéutico activo correspondiente, que contiene uno o más grupos protectores, y se convierten en una forma activa mediante el metabolismo o mediante solvolisis. Tanto la forma farmacéutica activa como cualquiera de los productos metabólicos liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación del compuesto farmacéutico activo involucra un proceso metabólico o una reacción que es de uno de los siguientes tipos:

1. Reacciones oxidativas, tales como la oxidación de las funciones alcohol, carbonilo, y ácido, la hidroxilación de átomos de carbono alifáticos, la hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, la oxidación de átomos de carbono aromáticos, la oxidación de dobles enlaces de carbono-carbono, la oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, la oxidación de silicio, fósforo, arsénico, y azufre, la desalquilación oxidativa del N, la desalquilación oxidativa del S y del O, desaminación oxidativa, así como otras reacciones oxidativas.

2. Reacciones reductivas, tales como la reducción de grupos carbonilo, la reducción de grupos alcohólicos y de dobles enlaces carbono-carbono, la reducción de los grupos funcionales que contienen nitrógeno, y otras reacciones de reducción.

3. Reacciones sin cambio en el estado de oxidación, tales como la hidrólisis de ésteres y éteres, la disociación hidrolítica de enlaces sencillos carbono-nitrógeno, la disociación hidrolítica de heterociclos no aromáticos, la hidratación y deshidratación en enlaces múltiples, nuevos enlaces atómicos resultantes de las reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, remoción de la molécula de haluro de hidrógeno, y otras de tales reacciones.

Los profármacos portadores son compuestos farmacológicos que contienen una fracción de transporte, por ejemplo que mejoran la absorción y/o el suministro localizado en un sitio(s) de acción. Deseablemente, para este profármaco portador, el enlace entre la fracción del fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacológico, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos en donde se pretenda que la fracción de transporte mejore la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Véase Cheng y colaboradores, US20040077595, la solicitud con serial No. 10/656.838. Estos profármacos portadores con frecuencia son convenientes para los fármacos oralmente administrados. Por ejemplo, se pueden utilizar profármacos portadores para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofilia, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, menor toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, se puede aumentar la lipofilia mediante la esterificación de los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos, o de los grupos de ácido carboxílico con alcoholes, por ejemplo alcoholes alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Capítulos 31 - 32. Editor Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001.

Los ejemplos de profármacos de ejemplo son, por ejemplo, los ésteres de ácidos carboxílicos libres, y los derivados S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes, o fenoles, en donde el acilo tiene un significado como se definió en la presente invención. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se puedan convertir mediante solvolisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o disustituídos, tales como los ésteres de alquilo inferior de ω -(amino, mono o dialquilamino inferior, carboxi, alcoxi carbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior de α -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, o dialquilaminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares, convencionalmente utilizados en

el arte. Además, se han enmascarado aminas como derivados sustituidos por arilcarboniloximetilo que son disociados por esterases *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, se han enmascarado fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, y similares, con grupos N-aciloxi-metilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Se han enmascarado grupos hidroxilo como ésteres y éteres. La patente europea No. 039.051 (Sloan y Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas, son útiles como inhibidores de las metaloproteinasas de matriz, tales como la metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2), la metaloproteinasa de matriz 8 (MMP-8), la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9), la metaloproteinasa de matriz 12 (MMP-12), y la metaloproteinasa de matriz 13 (MMP-13). Las MMP-2 y MMP-9 son gelatinasas involucradas en la remodelación del tejido, y ambas han sido implicadas como auxiliares en el proceso de metástasis tumoral. Como tal, la inhibición selectiva de estas proteasas gelatinasa puede ser útil en el tratamiento de tumores metastásicos. La MMP-8, también conocida como colagenasa-2 o colagenasa de neutrófilos, también está involucrada en la remodelación del tejido. La inhibición de la MMP-8 es útil para la prevención, el retraso en el progreso, o el tratamiento de enfermedades tales como las enfermedades fibróticas del pulmón, enfermedades degradativas tales como enfisema pulmonar y osteoartritis, etc. La MMP-12, también conocida como elastasa de macrófagos o metaloelastasa, es capaz de degradar los componentes de la matriz extracelular, tales como la elastina, y está involucrada en los procesos de remodelación del tejido. Se ha indicado que la MMP-12 es una proteína clave en la patogénesis de la invasividad tumoral, artritis, aterosclerosis, síndrome de Alport, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La MMP-13, también conocida como colagenasa 3, ha sido indicada en: (1) la degradación de la matriz extracelular y la interacción de célula-matriz asociada con metástasis, en especial como se observa en las lesiones cancerosas de mama invasivo y en el crecimiento de epitelio maligno en la carcinogénesis de piel; y (2) durante la osificación primaria y la remodelación esquelética (M. Stahle-Backdahl y colaboradores, (1997) Lab. Invest. 76 (5): 717 - 728; N. Johansson y colaboradores, (1997) Dev. Dyn. 208(3): 387 - 397), en las enfermedades destructivas de las articulaciones, tales como artritis reumatoide y osteoartritis (D. Wernicke y colaboradores, (1996) J. Rheumatol. 23: 590 - 595; P. G. Mitchell y colaboradores, (1996) J. Clin. Invest. 97(3): 761 - 768; O. Lindy y colaboradores, (1997) Arthritis Rheum. 40(8): 1391 - 1399); y en el aflojamiento aséptico de los reemplazos de cadera (S. Imai y colaboradores, (1998) J. Bone Joint Surg. Br. 80(4): 701 - 710). La MMP-13 también ha sido implicada en la periodontitis crónica de adultos, debido a que se ha localizado en el epitelio del tejido gingival humano de mucosa crónicamente inflamada (V. J. Uitto y colaboradores, (1998) Am. J. Pathol 152(6): 1489 - 1499) y en la remodelación de la matriz de colágeno en lesiones crónicas (M. Vaalamo y colaboradores, (1997) J. Invest. Dermatol. 109(1): 96 - 101).

De conformidad con lo anterior, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad mediada por MMP-2, y/o MMP-8, y/o MMP-9, y/o MMP-12, y/o MMP-13. En particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de cuando menos un trastorno o una enfermedad seleccionada a partir de síndrome de Alport, asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), artritis (tal como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y restenosis, invasión de cáncer y metástasis, enfermedades que involucran la destrucción del tejido, aflojamiento de reemplazos de articulaciones de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, infarto y enfermedad cardíaca, fibrosis de hígado y renal, endometriosis, enfermedades relacionadas con el debilitamiento de la matriz extracelular, insuficiencia cardíaca, aneurismas aórticos, enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (EM), y trastornos hematológicos.

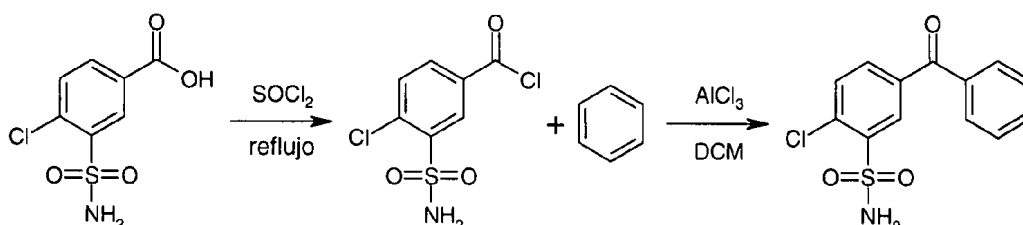
Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- un compuesto de la presente invención para uso como un medicamento.
- el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso en el progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por MMP-2, y/o MMP-8, y/o MMP-9, y/o MMP-12, y/o MMP-13.
- el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso en el progreso y/o el tratamiento de un trastorno o una enfermedad seleccionada a partir de síndrome de Alport, asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), artritis (tal como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y restenosis, invasión de cáncer y metástasis, enfermedades que involucran la destrucción del tejido, aflojamiento de reemplazos de articulaciones de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, infarto y enfermedad cardíaca, fibrosis de hígado y renal, endometriosis, enfermedades relacionadas con el debilitamiento de la matriz extracelular, insuficiencia cardíaca, aneurismas aórticos,

enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (EM), y trastornos hematológicos.

Los compuestos de las fórmulas (II) y (III) se pueden preparar mediante cualquiera de cuatro procedimientos generales de síntesis de cetonas descritos en la siguiente sección.

- 5 El primer método (método A) es la construcción de la cetona mediante acilación de Friedel-Crafts, como en el siguiente ejemplo:



Procedimiento típico para la síntesis de cloruros de benzoilo

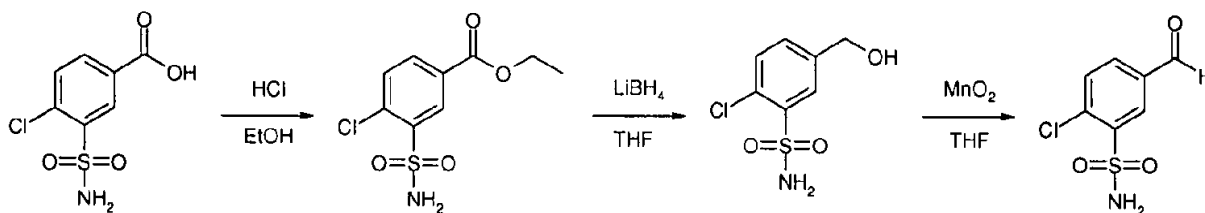
Cloruro de 4-cloro-3-sulfamoil-benzoilo

- 10 Se calienta a reflujo una mezcla de ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico (50 g, 212 mmol), y cloruro de tionilo (31 mL, 424 mmol) durante 5 horas, y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. A esta mezcla se le agrega hexano, y se filtra el sólido resultante, se lava con hexano, y se seca al vacío, para proporcionar 52,3 g (97%) del compuesto del título como un sólido de color blancuzco.

Procedimiento típico para la formación de cetonas mediante acilación de Friedel-Crafts.

- 15 La cetona requerida se puede generar mediante la mezcla de los componentes de acoplamiento en cloruro de metileno (diclorometano) o 1,2-dicloroetano, e introduciendo un ácido de Lewis (cloruro de aluminio, MeAlCl_2 o Me_2AlCl), para promover la formación del ion de acilio, el cual se somete a la acilación de Friedel-Crafts.

- 20 El segundo método (método B) involucra la adición de un reactivo organometálico a un aldehído, y la posterior oxidación del alcohol resultante hasta la cetona. Típicamente, el aldehído requerido (2-cloro-5-formil-bencenosulfonamida), se sintetiza como se muestra a continuación.



Procedimiento general para la síntesis del éster etílico del ácido 2-cloro-5-formil-bencenosulfonamida 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico

- 25 A una suspensión del ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico (50 g, 212 mmol) en 500 mL de etanol se le burbujea gas de HCl durante 10 minutos. La suspensión resultante se calienta luego a reflujo durante 16 horas, se enfría, y se concentra al vacío. El residuo resultante se recristaliza a partir de isopropanol, para producir 55,9 g (99%) del compuesto del título como un sólido de color blancuzco.

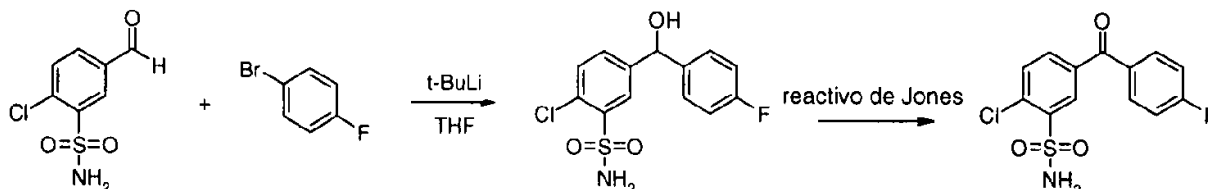
2-Cloro-5-hidroximetil-bencenosulfonamida

- 30 A una solución del éster etílico del ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico (46,95 g, 166 mmol) en 500 mL de tetrahidrofurano seco, se le agregan gota a gota, con agitación, 199 mL de una solución 2M de borohidruro de litio en tetrahidrofurano. Se agita la mezcla y se pone a reflujo durante 5 horas, luego se deja a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se diluye cuidadosamente con 400 mL de agua. Se enfría la mezcla a 4°C durante 24 horas, y se filtra, para producir 32,7 g (82 %) del compuesto del título como un sólido de color blancuzco.

2-Cloro-5-formil-bencenosulfonamida

- 5 A una solución bien agitada de 2-cloro-5-hidroximetil-bencenosulfonamida (31,6 g, 143 mmol) en 300 mL de tetrahidrofurano, se le agregan 62,0 g (713 mmol) de MnO₂. La solución resultante se calienta a reflujo durante 16 horas, se filtra a través de Celite, luego a través de un filtro de Teflón de 4 µm, y el filtrado se concentra al vacío para remover el tetrahidrofurano. La trituración con hexanos proporciona 25 g (80 %) del compuesto del título como un sólido de color gris.

2-Cloro-5-(4-fluoro-benzoil)-bencenosulfonamida



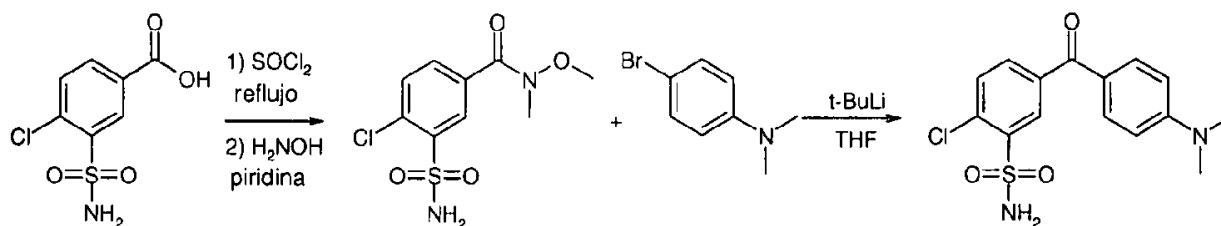
2-Cloro-5-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-bencenosulfonamida

- 10 Se agita una solución de 590 mg de 1-bromofluorobenceno (1,11 mmol, 3 equivalentes) en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro, a -78°C a medida que se agregan gota a gota 3,9 mL de ter-butil-litio (1,7 M en ciclohexano, 6,66 mmol, 6 equivalentes). Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 2 horas, luego se transfiere a una solución previamente preparada de 2 cloro-5-formil-bencenosulfonamida (1,11 mmol, 1 equivalente), y 0,65 mL de ter-butil-litio (1,7 M en ciclohexano, 1 equivalente) en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro.
- 15 La reacción se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se detiene con HCl 0,1 N, y luego se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, y se concentran al vacío, para producir 65 mg del compuesto del título, el cual se utiliza sin purificación adicional.

2-Cloro-5-(4-fluoro-benzoil)-bencenosulfonamida

- 20 Una solución de 65 mg de 2-cloro-5-[(4-fluoro-fenil)-hidroxi-metil]-bencenosulfonamida en 1 mL de acetona se agita a temperatura ambiente a medida que se agregan 0,2 mL de reactivo de Jones 3 M. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se diluye con acetato de etilo, se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra al vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, para producir 48 mg del compuesto del título como una espuma de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃): 5,15 (br, 2H), 7,12 - 7,30 (m, 3H), 7,70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 - 7,90 (m, 2H), 7,90 - 8,0 (dd, 1H), 8,5 (d, J = 2 Hz, 1H). MS (m/z): 312 (M-1).
- 25

En el tercer método (método C), la síntesis de cetona se lleva a cabo utilizando un componente de acoplamiento electrofílico de amida de Weinreb en lugar del aldehído.



- 30 Procedimiento típico para la formación del componente de acoplamiento de Weinreb: Preparación de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-benzamida

- 35 Se trata el ácido 4-cloro-3-sulfamoil-benzoico (5 g) con 20,5 mL de cloruro de tionilo, y se calienta a reflujo durante 5,5 h. Se remueve el cloruro de tionilo, y el residuo se seca a 50°C al vacío, para producir 5,6 g de cloruro de 4-cloro-3-sulfamoil-benzoilo como un polvo de color café claro. Este material se absorbe en 28 mL de cloruro de metileno, y se lo trata a 0°C con 2,64 g de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, seguido por 10,9 mL de piridina, y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detiene a 0°C con 19 mL de HCl acuoso 3 N, y se extrae con acetato de etilo. Los orgánicos se combinan, se lavan con bicarbonato de sodio acuoso saturado, HCl acuoso 0,1 N, y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra al vacío. Los cristales resultantes se filtran a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice (1:2 de

hexanos/acetato de etilo), para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. MS (m/z): (M-1) 277; Rf 0,36 (1:2 de hexanos/acetato de etilo).

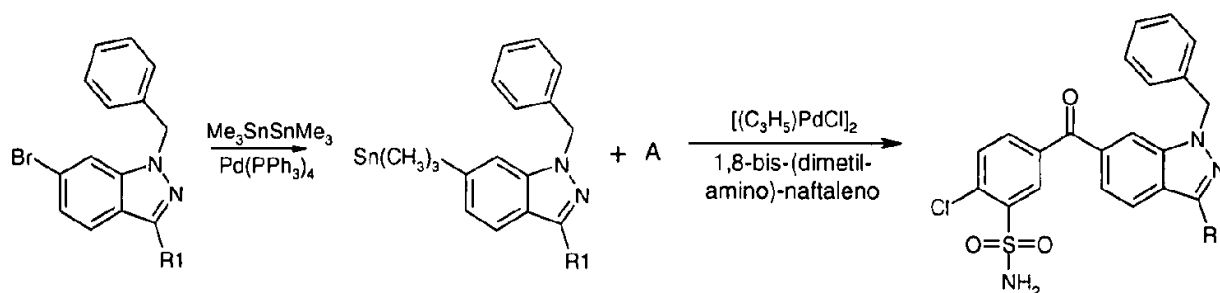
Procedimiento típico para la formación de cetonas empleando el método C:

2-Cloro-5-(4-dimetilamino-benzoil)-bencenosulfonamida

- 5 Se agita una solución de 1,07 g de N,N-dimetil-4-bromoamina (5,39 mmol, 3 equivalentes) en 30 mL de tetrahidrofurano anhidro a -78°C a medida que se agregan 6,34 mL de ter-butil-litio (1,7 M en pentano, 10,78 mmol, 6 equivalentes). Se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 10 minutos, luego se agregan 430 mg de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-benzamida (1,54 mmol, 1 equivalente) en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro. La reacción se agita a -78°C durante 20 minutos, luego se calienta a temperatura ambiente, y se agita a temperatura ambiente
- 10 durante 18 horas. La reacción se detiene con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, y se concentran al vacío. Después de la purificación mediante cromatografía instantánea, se obtienen 300 mg del producto como un sólido (rendimiento, 57%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,10 (s, 6H), 5,17 (s, 2H), 6,68 (d, 2H, J = 12 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,74 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,41 (s, 1H). MS (m/z): 339 (M+1).

- 15 En el cuarto método (método D), la síntesis de cetona se lleva a cabo utilizando acoplamiento cruzado de paladio de un organoestano con un cloruro de ácido.

Procedimiento típico para acoplamiento cruzado de paladio, síntesis de derivados de indazol



- 20 El compuesto bromo-indazol (1,0 equivalente), y hexametildiastaño (1,25 equivalentes) se disuelven en tolueno desoxigenado bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agrega tetraquis(trifenilfosfina) paladio (0,07 equivalentes), y se calienta la mezcla a reflujo hasta que el análisis de LC-MS muestre la desaparición completa del bromuro. La mezcla de reacción se divide en porciones entre un regulador de pH 7 y acetato de etilo, y los orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, y se concentran, para proporcionar el arilestano sin purificar, el cual se utiliza sin purificación adicional. Se tratan el arilestano (1,0 equivalente) y 1,8-bis(dimetil-amino)naftaleno (0,5 equivalentes)
- 25 disueltos en tetrahidrofurano con cloruro de benzoilo (1,0 equivalente). Después de unos cuantos minutos, se añade el dímero de cloruro de alilpaladio (0,05 equivalentes), se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos a temperatura ambiente, y luego se pone a reflujo durante 2 a 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluye con diclorometano, se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y cloruro de sodio acuoso saturado. El secado con sulfato de sodio, la filtración, y la concentración, producen un producto sin purificar,
- 30 el cual se purifica mediante cromatografía instantánea para proporcionar a sólido de color beige.

Alguien ordinariamente capacitado en la técnica se dará cuenta que son posibles modificaciones de estos esquemas generales de síntesis de cetona sin apartarse del alcance de la invención. También es obvio para aquellos capacitados en la técnica que están disponibles otros métodos para la síntesis de cetona, y que estos cuatro métodos son meramente una muestra de las estrategias para la preparación de cetona.

- 35 En los compuestos de partida y en los compuestos intermedios que se convierten en los compuestos de la presente invención de la forma descrita en la presente invención, los grupos funcionales presentes, tal como los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo, se protegen opcionalmente mediante grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo protegidos son aquéllos
- 40 que se pueden convertir, bajo condiciones suaves, en los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo libres, sin que se destruya la estructura molecular, o sin que tengan lugar otras reacciones secundarias indeseadas.

El propósito de introducir grupos protectores es proteger a los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con los componentes de reacción bajo las condiciones empleadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y la elección de los grupos protectores para una reacción en particular son conocidas para

aquellos capacitados en la técnica, y dependen de la naturaleza del grupo funcional que se vaya a proteger (grupo hidroxilo, grupo amino, carboxilo, etc.), de la estructura y estabilidad de la molécula de la que hace parte el sustituyente, y de las condiciones de reacción.

5 Los grupos protectores bien conocidos que satisfacen estas condiciones, y su introducción y remoción, se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, NY (1973); y en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

10 Las reacciones anteriormente mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales, en presencia o en ausencia de un diluyente, preferiblemente aquéllos que sean inertes para los reactivos y que sean solventes para los mismos, de catalizadores, agentes de condensación u otros agentes, respectivamente, y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, a temperatura ambiente, o a temperaturas elevadas, preferiblemente en o cerca del punto de ebullición de los solventes utilizados, y a presión atmosférica o por encima de la atmosférica. Los solventes, catalizadores, y condiciones de reacción preferidos se exponen en los Ejemplos ilustrativos adjuntos.

15 La invención incluye además cualquier variante de los presentes procesos, en la cual se utiliza un producto intermediario que se pueda obtener en cualquier etapa de los mismos como material de partida, y se llevan a cabo las etapas restantes, o en la cual los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en la cual se utilizan los componentes de la reacción en la forma de sus sales o sus antípodas ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los compuestos intermedios también se pueden convertir unos en otros de acuerdo con los métodos generalmente ya conocidos.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares, tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida, incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos, o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones, o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores del pH, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, y reguladores, etc.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

- 30 a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también,
- c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona; si se desea,
- 35 d) desintegrantes, por ejemplo almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes.

Las tabletas se pueden recubrir con película o se pueden recubrir entéricamente de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

40 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados a partir del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes conservantes, con el objetivo de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Las tabletas contienen al ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que sean adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato

50 de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas mediante técnicas conocidas

para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las composiciones inyectables de preferencia son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y pueden contener aproximadamente 0,1 - 75%, de preferencia de aproximadamente 50% del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos convenientes incluyen solventes farmacológicamente aceptables que pueden ser absorbidos para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos se presentan en la forma de un parche que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera para control de la velocidad de suministrar del compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y a los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones atomizables, por ejemplo para el suministro mediante aerosol o similar. Tales sistemas de suministro tópico serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles, y similares. Por consiguiente, son particularmente adecuados para utilizarse en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en el arte. Pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de tonicidad, reguladores del pH, y conservantes.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras, y formas de dosificación que comprenden a los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5 %) es ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo, con el objeto de determinar las características, tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a través del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug stability: Principles & Practice, 2ª Edición, Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, páginas 379 - 80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por consiguiente, el efecto del agua sobre una formulación puede ser de gran significado, debido a que comúnmente se encuentra humedad durante la fabricación, la manipulación, el empaque, el almacenamiento, el embarque, y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención se pueden preparar utilizando ingredientes anhidros o que tengan un bajo contenido de humedad, y condiciones de baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y cuando menos un ingrediente activo que comprenda una amina primaria o secundaria, de preferencia son anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad durante la fabricación, el empaque, y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De conformidad con lo anterior, las composiciones anhidras de preferencia se empaquetan utilizando materiales que se sepa que impidan la exposición al agua, de tal manera que se puedan incluir en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), empaques tipo blister, y empaques en tiras.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrá el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estos agentes, a que se hace referencia en la presente invención como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes, tales como ácido ascórbico, reguladores del pH, o reguladores salinos, etc.

Las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención como se definió anteriormente, ya sea solo o en combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo cada uno en una dosis terapéutica efectiva, como se reporta en la técnica. En una modalidad, tales agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo: 1) antagonistas del receptor AT₁ seleccionados a partir del grupo que consiste en

abitesartan, bencilosartan, candesartan, elisartan, embusartan, enoltasartan, eprosartan, fonsartan, forasartan, glicilosartan, irbesartan, isoteolina, losartan, milfasartan, olmesartan, opomisartan, pratosartan, ripisartan, saprisartan, saralasin, sarmesina, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan; KRH-94 de Kissei, el Lusofármaco LR-B/O57, el Lusofármaco LR-B/O81, el Lusofármaco LR 8/087, SC-52458 de Searle, CS-866 de Sankyo, TAK-536 de Takeda, UR-7247 de Uriach, A-81282, A-81988, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, CGP-88560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, GA-0056, E-4177, EMD-66397, EMD-73495, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, KR1-1177, KT3-671, KW-3433, L-158809, L-158978, L-159282, L-159689, L-159874, L-1B1177, L-162154, L-162234, L-162441, L-163007, L-163017, LY-235656, LY-285434, LY-301875, LY-302289, LY-315995, ME-3221, PD-123177, PD-123319, PD-150304, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, S-8307, S-8308, SL-91,0102, U-96849, U-97018, UP-269-6, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, WK-1360, X-6803, XH-148, XR-510, YM-358, YM-31472, ZD-6888, ZD-7155 y ZD-8731, los cuales son todos ya conocidos, o cualquiera de las sales fisiológicamente compatibles, solvatos, o ésteres de los mismos; 2) antagonistas no selectivos del alfa-adrenoceptor, por ejemplo tolazolina o fenoxibenzamina; 3) antagonistas selectivos del alfa-adrenoceptor, por ejemplo doxazosina, prazosina, terazosina, o urapidilo; antagonistas del beta-adrenoceptor, por ejemplo acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, y timolol; 4) antagonistas mixtos de adrenoceptores alfa y beta, por ejemplo carvedilol o labetalol; bloqueadores ganglionales, por ejemplo reserpina o guanetidina; 5) agonistas del adrenoceptor alfa2 (incluyendo los agonistas del adrenoceptor alfa2 que actúa en forma central), por ejemplo clonidina, guanfacina, guanabenz metildopa, y moxonidina; 6) inhibidores de renina, por ejemplo aliskireno; 7) inhibidores de ACE, por ejemplo benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, quinapril, perindopril, ramipril, espirapril, o trandolapril; 8) antagonistas mixtos o selectivos del receptor de endotelina, por ejemplo atrasentan, bosentan, clazosentan, darusentan, sitaxsentan, tezosentan, BMS-193884 o J-104132; vasodilatadores directos, por ejemplo diazóxido, dihidralazina, hidralazina, o minoxidil; 9) inhibidores duales mixtos de ACE/NEP, por ejemplo omapatrilato; inhibidores de ECE, por ejemplo FR-901533; PD-069185; CGS-26303; CGS-34043; CGS-35066; CGS-30084; CGS-35066; SM-19712; Ro0677447; 10) inhibidores selectivos de NEP; 11) antagonistas de vasopresina; 12) antagonistas del receptor de aldosterona, por ejemplo eplerenona; 13) inhibidores de aldosterona; 14) vacuna de angiotensina; 15) antagonistas del receptor de urotensina II; y 16) agentes anti-inflamatorios o agentes antirreumáticos.

En otra realización, tales agentes terapéuticos incluyen compuestos antiproliferativos. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, los inhibidores de aromataza; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de la MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/reducen la actividad de una proteína o lípido quinasas y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; agonistas de gonadotropina; antiandrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-alil-amino-geldanamicina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetil-amino-etil-amino-17-desmetoxi-geldanamicina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de proteína de huso de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer, y leucovorina.

El término "inhibidor de aromataza", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que inhibe la producción de estrógeno, es decir, la conversión de los sustratos androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial atamestano, exemestano y formestano y, en particular, no esteroides, en especial aminoglutetimida, roglitimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, ketoconazol, vorozol, fadrozol, anastrozol y letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AROMASIN. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada LENTARON. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AFEMA. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX. El letrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FEMARA o FEMAR. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ORIMETEN. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un inhibidor de aromataza, es particularmente útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de hormonas, por ejemplo, tumores de mama.

El término "antiestrógeno", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un compuesto que antagoniza el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógeno. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOLVADEX. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada EVISTA. El fulvestrant se puede formular como se divulga en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 4.659.516 o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FASLODEX. Una combinación de la invención que comprenda un agente quimioterapéutico que sea un antiestrógeno es en particular útil para el tratamiento de los tumores positivos para el receptor de estrógeno, por ejemplo, tumores de mama.

El término "antiandrógeno", como se utiliza en la presente invención, se refiere a cualquier sustancia que sea capaz de inhibir los efectos biológicos de las hormonas androgénicas e incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX), que se puede formular, por ejemplo, como se divulga en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 4.636.505.

El término "agonista de gonadorelina", como se utiliza en la presente invención incluye, pero no se limita a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina. La goserelina se divulga en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 4.100.274 y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOLADEX. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se divulga en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.843.901.

El término "inhibidor de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, topotecano, gimitecano, irinotecano, camptotecina y sus análogos, 9-nitro-camptotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (el compuesto A1 en la publicación internacional No. WO99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HYCANTIN.

El término "inhibidor de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas, tales como doxorubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo, CAELYX), daunorubicina, epirubicina, idarubicina y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y losoxantrona, y las podofilotoxinas etopósido y tenipósido. El etopósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS. El tenipósido se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL. La doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN o ADRIAMYCIN. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN. La idarubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada NOVANTRON.

El término "agente activo de microtúbulos" se refiere a los compuestos estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, y a los inhibidores de la polimerización de la microtubulina, incluyendo, pero sin limitarse a, taxanos, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel, alcaloides vinca, por ejemplo, vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolidas, cochicina, y epotilonas y derivados de las mismas, por ejemplo, epotilona B o D o derivados de las mismas. El paclitaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, TAXOL. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada TAXOTERE. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R. P. El sulfato de vincristina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FARMISTIN. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se divulga en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.010.099. También se incluyen los derivados de epotilona que se dan a conocer en la publicación internacional No. WO 98/10121, en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 6.194.181, en las publicaciones internacionales Nos. WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247. Se prefieren en especial la Epotilona A y/o B.

El término "agente de alquilación", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán o nitrosourea (BCNU o Gliadel). La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CICLOSTIN. La ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada HOLOXAN.

- 5 El término "inhibidores de histona desacetilasa" o inhibidores de HDAC" se refiere a compuestos que inhiben la histona desacetilasa y que poseen una actividad antiproliferativa. Este incluye a los compuestos que se dan a conocer en la publicación internacional No. WO 02/22577, en especial N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-hidroxi-etil)[2-(1H-indol-3-il)-etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida, N-hidroxi-3-[4-[[2-(2-metil-1H-indol-3-il)etil]amino]metil]fenil]-2E-2-propenamida y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Además incluye en especial al ácido hidroxámico de suberoilánilida (SAHA).
- 10 El término "antimetabolito antineoplásico" incluye, pero no se limita a, 5-fluorouracilo o 5-FU, capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes del ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed. La capecitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada XELODA. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada GEMZAR.
- 15 El término "compuesto de platino", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, carboplatino, cisplatino, y oxaliplatino. El carboplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT. El oxaliplatino se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ELOXATIN.
- 20 El término "compuestos que dirigen/reducen una actividad de una proteína o lípido quinasa; o una actividad de proteína o lípido fosfatasa; u otros compuestos antiangiogénicos", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de proteína tirosina quinasa y/o de serina y/o treonina quinasa, o inhibidores de lípido quinasa, por ejemplo,
- 25 a) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tal como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de PDGFR, en especial los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111;
- 30 b) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR);
- c) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-IR), tal como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de IGF-IR, en especial los compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor de IGF-I, tales como los compuestos que se dan a conocer en la publicación internacional No. WO 02/092599, o los anticuerpos que dirigen el dominio extracelular del receptor de IGF-I o sus factores de crecimiento;
- d) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del receptor de tirosina quinasa Trk, o los inhibidores de efrina B4;
- e) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del receptor de tirosina quinasa Axl;
- 35 f) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Ret;
- g) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa Kit/SCFR, por ejemplo, imatinib;
- 40 h) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor de tirosina quinasa C-kit (parte de la familia del PDGFR), tal como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del receptor de tirosina quinasa c-Kit, en especial los compuestos que inhiben al receptor c-Kit, por ejemplo, imatinib;
- 45 i) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia de c-Abl, sus productos de fusión génica (por ejemplo, la BCR-Abl quinasa), y mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen o inhiben la actividad de los miembros de la familia de c-Abl y sus productos de fusión génica, por ejemplo, un derivado de N-fenil-2-pirimidin-amina, por ejemplo, imatinib o nilotinib (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 de ParkeDavis; o dasatinib (BMS-354825)
- 50 j) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los miembros de la familia de la proteína quinasa C (PKC), y Raf de la serina/treonina quinasas, los miembros de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, y los miembros de la familia Ras/MAPK, y/o los miembros de la familia de la quinasa dependiente de ciclina (CDK), y son en especial aquellos derivados de estaurosporina que se dan a conocer en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5.093.330, por ejemplo, midostaurina; los ejemplos de compuestos adicionales incluyen, por

ejemplo, UCN-01, safingol, BAY 43-9006, Briostatina 1, Perifosina; Ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; los compuestos de isoquinolina, tales como aquéllos que se dan a conocer en la publicación internacional No. WO 00/09495; Los FTI; PD184352 o QAN697 (un inhibidor de P13K) o AT7519 (inhibidor de CDK);

5 k) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, tal como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los inhibidores de la proteína tirosina quinasa, incluyendo mesilato de Imatinib (GLEEVEC) o tirfostina. Una tirfostina es de preferencia un compuesto de bajo peso molecular (MW < 1500), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial un compuesto seleccionado a partir de la clase de bencilidenmalonitrilo o la clase de compuestos de S-aril-bencenomalonitrilo o de bisustrato de
10 quinolina, más especialmente cualquier compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en Tirfostina A23/RG-50810; AG 99; Tirfostina AG 213; Tirfostina AG 1748; Tirfostina AG 490; Tirfostina B44; enantiómero (+) de Tirfostina B44; Tirfostina AG 555; AG 494; Tirfostina AG 556, AG957 y adafostina (adamantil éster del ácido 4-[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino)benzoico; NSC 680410, adafostina);

15 l) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico del receptor de tirosina quinasa (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia del receptor de tirosina quinasa del EGF, por ejemplo, el receptor de EGF, ErbB2, ErbB3 y ErbB4, o que se enlaza con el EGF o con los ligandos relacionados con el EGF, y son en particular aquellos compuestos, proteínas, o
20 anticuerpos monoclonales genérica y específicamente divulgados en la publicación internacional No. WO 97/02266, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 39, o en la patentes europea No. EP 0 564 409, en la publicación internacional No. WO 99/03854, en las patentes europeas Nos. EP 0520722, EP 0 566 226, EP 0 787 722, EP 0 837 063, en la patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. US 5.747.498, en las publicaciones internacionales Nos. WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983 y, en especial, la publicación internacional No. WO
25 96/30347 (por ejemplo, el compuesto conocido como CP 358774), la publicación internacional No. WO 96/33980 (por ejemplo, el compuesto conocido como ZD 1839), y la publicación internacional No. WO 95/03283 (por ejemplo, el compuesto ZM105180); por ejemplo, trastuzumab (Herceptin^{MR}), cetuximab (Erbix^{MR}), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 o E7.6.3, y los derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d]pirimidina, los cuales se dan a conocer en la publicación internacional No. WO 03/013541; y

30 m) compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del receptor c-Met, tal como los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de c-Met, en especial los compuestos que inhiben la actividad de quinasa del receptor c-Met, o anticuerpos que se dirigen al dominio extracelular de c-Met o que se enlazan con HGF.

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen los compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad, por ejemplo, no relacionado con la inhibición de la proteína o lípido quinasa, por ejemplo, talidomida (THALOMID), y
35 TNP-470.

Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa son, por ejemplo, los inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A, o CDC25, por ejemplo, ácido okadaico o un derivado del mismo.

Los compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular son, por ejemplo, ácido retinoico, α , γ , o δ -tocoferol o α , γ , o δ -tocotrienol.

40 El término inhibidor de ciclooxigenasa, como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, por ejemplo, inhibidores de Cox-2, ácido 2-arilaminofenilacético sustituido por 5-alquilo y sus derivados, tales como celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-arilaminofenilacético, por ejemplo, ácido 5-metil-2-(2'-cloro-6'-fluoroanilino)fenil-acético, lumiracoxib.

45 El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente invención incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, clodrónico, tiludrónico, pamidrónico, alendrónico, ibandrónico, risedrónico, y zoledrónico. El "ácido etridónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada DIDRONEL. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONEFOS. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada SKELID. El "ácido pamidrónico" se puede
50 administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada AREDIA^{MR}. El "ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada FOSAMAX. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada BONDRANAT. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada
55 ACTONEL. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercializa, por ejemplo, bajo la marca comercial registrada ZOMETA.

El término "inhibidores de mTOR" se refiere a compuestos que inhiben al mamífero objetivo de la rapamicina (mTOR), y que poseen actividad antiproliferativa, tales como sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican^{MR}), CCI-779 y ABT578.

5 El término "inhibidor de heparanasa", como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la degradación del sulfato de heparina. El término incluye, pero no se limita a, PI-88.

El término "modificador de la respuesta biológica", como se utiliza en la presente invención, se refiere a una linfoquina o interferones, por ejemplo, interferón γ.

10 El término "inhibidor de las isoformas oncogénicas Ras", por ejemplo, H-Ras, K-Ras, o N-Ras, como se utiliza en la presente invención, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad oncogénica de Ras por ejemplo, un "inhibidor de farnesil transferasa" por ejemplo, L-744832, DK8G557 o R115777 (Zarnestra).

El término "inhibidor de telomerasa", como se utiliza en la presente invención, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la telomerasa son en especial los compuestos que inhiben al receptor de telomerasa, por ejemplo, telomestatina.

15 El término "inhibidor de metionina aminopeptidasa", como se utiliza en la presente invención, se refiere a los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la metionina aminopeptidasa son, por ejemplo, bengamida o un derivado de la misma.

20 El término "inhibidor de proteasoma", como se utiliza en la presente invención, se refiere a compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad del proteasoma incluyen, por ejemplo, Bortezomida (Velcade^{MR}) y MLN 341.

25 El término "inhibidor de metaloproteinasas de matriz" o (inhibidor de "MMP") como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, los inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, por ejemplo, el inhibidor peptidomimético de hidroxamato batimastato y su análogo oralmente biodisponible marimastato (BB-2516), prinomastato (AG3340), metastato (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B o AAJ996.

30 El término "compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, los inhibidores de tirosina quinasa de tipo FMS, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa tipo FMS (Flt-3R); interferón, 1-b-D-arabinofuranosilcitosina (ara-c), y busulfán; e inhibidores de ALK, por ejemplo, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la linfoma quinasa anaplásica.

Compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de los receptores de tirosina quinasa tipo FMS (Flt-3R) son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben a los miembros de la familia del receptor quinasa Flt-3R, por ejemplo, PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.

35 El término "inhibidores de HSP90", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90; que degradan, dirigen, reducen, o inhiben las proteínas clientes de HSP90 a través de la ruta del proteasoma de ubiquitina. Los compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad intrínseca de la ATPasa de HSP90 son en especial los compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad de la ATPasa de HSP90, por ejemplo, 17-alil-amino,17-desmetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con geldanamicina; inhibidores de radicicol y HDAC.

40

45 El término "anticuerpos antiproliferativos", como se utiliza en la presente invención, incluye, pero no se limita a, trastuzumab (Herceptin^{MR}), Trastuzumab-DM1, erbitux, bevacizumab (Avastin^{MR}), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (anti-CD40), y Anticuerpo 2C4. Por anticuerpos se entiende, por ejemplo, anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multispecíficos formados a partir de cuando menos 2 anticuerpos intactos, y fragmentos de anticuerpos siempre que éstos exhiban la actividad biológica deseada.

50 Adicionalmente, las combinaciones como se describió anteriormente, se pueden administrar a un sujeto mediante administración (uso) simultánea, separada, o secuencial. La administración (el uso) simultánea puede tener lugar en la forma de una combinación fija con dos o más ingredientes activos, o mediante la administración simultánea de dos o más compuestos que se formulen de una forma independiente. La administración (uso) secuencial preferiblemente significa la administración de uno (o más) compuestos o ingredientes activos de una combinación en un punto del tiempo, otros compuestos o ingredientes activos en un punto del tiempo diferente, es decir, de una

manera crónicamente escalonada, de preferencia de tal manera que la combinación muestre más eficiencia que los compuestos individuales administrados de una manera independiente (en especial que muestre sinergismo). La administración (uso) separada de preferencia significa la administración de los compuestos o de los ingredientes activos de la combinación independientemente unos de otros en diferentes puntos del tiempo, lo que significa preferiblemente que se administran dos compuestos de tal manera que no haya un traslape de los niveles en sangre mensurables de ambos compuestos presentes de una manera superpuesta (al mismo tiempo).

También son posibles las combinaciones de dos o más administraciones en secuencia, separadas, y simultáneas, de preferencia de tal manera que la combinación de los compuestos farmacológicos muestren un efecto terapéutico conjunto que exceda al efecto encontrado cuando se utilice la combinación de compuestos farmacológicos independientemente a intervalos de tiempo tan grandes que no se pueda encontrar un efecto mutuo sobre su eficiencia terapéutica, prefiriéndose en especial un efecto sinérgico.

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para uso como un medicamento;
- el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad mediada por MMP-2, y/o MMP-8, y/o MMP-9, y/o MMP-12, y/o MMP-13;
- el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de hipocalcemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, en particular insuficiencia renal crónica, restenosis, aterosclerosis, síndrome X, obesidad, nefropatía, post-infarto de miocardio, enfermedades cardiacas coronarias, mayor formación de colágeno, fibrosis y remodelación después de hipertensión y disfunción endotelial;
- el uso de una composición o combinación farmacéutica de la presente invención para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o de una enfermedad seleccionada a partir de ginecomastia, osteoporosis, cáncer de próstata, endometriosis, fibroides uterinos, hemorragia uterina disfuncional, hiperplasia endometrial, enfermedad de ovario poliquístico, infertilidad, enfermedad de mama fibroquística, cáncer de mama, y mastopatía fibroquística.

La composición o combinación farmacéutica de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 - 1000 mg de los ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kilogramos, preferiblemente aproximadamente 5 - 500 mg de los ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, de la composición farmacéutica, o de las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, del peso corporal, la edad y condición individual, del trastorno o de la enfermedad o de la severidad de la misma que se esté tratando. Un médico, clínico, o veterinario ordinariamente capacitado, puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos, necesaria para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo*, utilizando convenientemente mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, perros, monos, u órganos aislados, tejidos, y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo*, ya sea en forma enteral, en forma parenteral, de forma conveniente en forma intravenosa, por ejemplo como una suspensión, o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede estar en el intervalo de concentraciones entre aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo*, dependiendo de la vía de administración, puede estar en el intervalo entre aproximadamente 0,1 y 500 mg/kg, de preferencia entre aproximadamente 1 y 100 mg/kg.

Los compuestos son particularmente útiles para el tratamiento, por ejemplo, de condiciones inflamatorias, osteoartritis, artritis reumatoide, y tumores. Los efectos benéficos se evalúan en pruebas farmacológicas generalmente conocidas en el arte, y como se ilustra en la presente invención.

La actividad antiinflamatoria se puede determinar en modelos animales estándar de inflamación y artríticos bien conocidos en el arte, por ejemplo, el modelo de artritis adyuvante en ratas, y el modelo de artritis inducida por colágeno II en ratones (Mediators of Inflamm. 1, 273 - 279 (1992)).

Las actividades inhibitoras de la gelatinasa (MMP-2) se pueden determinar de la siguiente manera: Se preparan soluciones patrón de sustrato (MCA-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂) en DMSO en una concentración de 1,4 mM. También se preparan soluciones patrón de los inhibidores (0,03 μ M - 3 mM) en DMSO. Los inhibidores se diluyen en las soluciones de ensayo, y los controles utilizan un volumen igual de DMSO, de tal manera que la

5 concentración final de DMSO a partir de las soluciones de inhibidor y sustrato en todos los ensayos sea del 1,0 %. Los ensayos se llevan a cabo en un regulador de ensayo (cloruro de sodio 100 mM, ZnCl₂ 10 μM, CaCl₂ 10 mM, Tris-Cl 100 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,05%), que contiene DMSO al 1,0% a partir de las adiciones de sustrato e inhibidor. La concentración de sustrato empleada en los ensayos es de 5 μM. Los ensayos se llevan a cabo a 20-25°C. Los cambios de fluorescencia, como resultado de la disociación del sustrato, se controlan utilizando una longitud de onda de excitación de 325 nm, y una longitud de onda de emisión de 405 nm. Las mezclas de reacción se agregan por duplicado a los pozos apropiados de una placa de ensayo de 384 pozos. Las mezclas de reacción se incuban previamente con los inhibidores durante 60 minutos. Las reacciones se inician mediante la adición del sustrato de MMP, y se miden los cambios en la intensidad de fluorescencia después de 60 minutos. Se compara luego la actividad enzimática aparente en presencia de un inhibidor con aquella en ausencia de cualquier inhibidor para determinar el efecto de inhibición del inhibidor. Estas técnicas están dentro del conocimiento de una persona capacitada en el arte. Los resultados de la inhibición se expresan como las concentraciones de inhibidor requeridas para efectuar una inhibición del 50 % (IC₅₀) de la actividad enzimática, en comparación con las reacciones de control (no inhibidas).

15 Ilustrativo de la invención, el compuesto 26 en las Tablas que se encuentran más adelante exhibe una IC₅₀ de 55 nM.

La actividad inhibidora de la colagenasa-13 (MMP-13) se determina como se describió anteriormente. La pro-colagenasa-13 recombinante se activa con APMA 1 mM, y se guarda en el regulador de ensayo después de una diálisis extensiva en el regulador de ensayo.

20 Ilustrativo de la invención, el compuesto 2-cloro-5-(4-pirrolidin-1-il-benzoil)-bencenosulfonamida en las Tablas que se encuentran más adelante exhibe una IC₅₀ de aproximadamente 113 nM.

La actividad inhibidora de la MMP-12 se determina como se describió anteriormente.

25 El efecto de los compuestos de la invención *in vivo* se puede determinar en ratas. Típicamente, se dosifican oralmente seis ratas con un compuesto hasta cuatro horas antes de ser inyectados en forma intraarticular en ambas rodillas (N = 12) con 0,1 a 2 μg/ rodilla de la MMP-13 humana recombinante disuelta en 0,05 mL de solución salina. Dos horas más tarde, se sacrifican las ratas, se recolecta el lavado sinovial, y se cuantifican los fragmentos de sulfato de condroitina (SC) liberados en la articulación. El sulfato de condroitina se mide mediante un ELISA de inhibición utilizando un anticuerpo específico de sulfato de condroitina (CS-56 - disponible a través de Sigma), de una forma análoga a los métodos descritos por Thonar (Thonar, E. J. - M. A., Lenz, M. E., Klinsworth, G. K., Caterson, B., Pachman, L. M., Glickman, P., Katz, R, Huff, J., Keuttner, K. E. Quantitation of keratan sulfate in blood as a marker of cartilage catabolism, *Arth. Rheum.* 28, 1367 - 1376 (1985)).

30 El efecto en la protección contra la degradación del cartílago en los trastornos artríticos se puede determinar, por ejemplo, en un modelo quirúrgico de osteoartritis descrito en *Arthritis and Rheumatism*, Volumen 26, 875 - 886 (1983).

35 El efecto de los compuestos de la invención para el tratamiento de enfisema se puede determinar en los modelos animales descritos en *American Review of Respiratory Disease* 117, 1109 (1978).

40 El efecto antitumoral de los compuestos de la invención se puede determinar, por ejemplo, mediante la medición del crecimiento de tumores humanos implantados en forma subcutánea en ratones sin pelo Balb/c de acuerdo con la metodología bien conocida en el arte, en comparación con los ratones tratados con placebo. Los tumores ilustrativos son, por ejemplo, carcinoma de mama humano dependiente de estrógeno BT20 y MCF7, carcinoma de vejiga humano T24, carcinoma de colon humano Colo 205, adenocarcinoma de pulmón humano A549, y carcinoma de ovario humano NIH-OVCAR3.

45 La inhibición de la metástasis tumoral se puede determinar en dos modelos de metástasis pulmonar. En el modelo de melanoma B16-F10, la metástasis se mide mediante el recuento de la cantidad de nódulos de melanoma que hicieron metástasis en el pulmón producidos por las células de melanoma B16-F10 inyectadas en forma intravenosa en ratones tratados con BDF1, de acuerdo con la metodología bien conocida en el arte. En el modelo HT1080, la metástasis se cuantifica mediante la medición de la intensidad de fluorescencia de la proteína fluorescente verde mejorada (EGFP) en el pulmón de ratones sin pelo Balb/c producida por el tumor que ha hecho metástasis a partir de las células de fibrosarcoma humano HT1080 que expresan la GFP inyectada en forma intravenosa. La inhibición se obtiene mediante comparación de los ratones tratados con el compuesto y los ratones tratados con placebo en ambos métodos. En el modelo HT1080, las células HT1080 que expresan EGFP se preparan mediante el método de dilución limitante en presencia de Geneticina después de transfectar el vector de expresión de EGFP (pEGFP-C1) (CLONTECH Laboratories Inc., Palo Alto, CA). Se inyecta una suspensión de células (10⁶ células / 0,1 mL de PBS) en forma intravenosa en ratones sin pelo Balb/c. Después de administrar los compuestos de prueba y el vehículo en forma oral durante 3 semanas, se remueven los pulmones con tumor que hizo metástasis de los ratones después de

sacrificarlos, y se homogeneizan. Después de la centrifugación, se lavan las células 3 veces con reactivo de lisis (cloruro de amonio 150 mM, EDTA-4 Na 0,1 mM, KHCO₃ 10 mM, pH 7,4), para lisar los glóbulos rojos, y 2 veces con PBS. Después de centrifugación, se extrae la EGFP de las células mediante Triton al 10 % en PBS, y se ponen en los pozos de una placa múltiple de 96 pozos. Se determina la intensidad de fluorescencia utilizando un lector de placas de fluorescencia a longitudes de onda de excitación y de emisión de 485 y 530 nm, respectivamente.

El efecto de los compuestos de la invención sobre las condiciones ateroscleróticas se puede evaluar utilizando placas ateroscleróticas de conejos alimentados con colesterol que contienen metaloproteinasas de matriz activadas como lo describen Sukhova y colaboradores, *Circulation* 90, 1 404 (1994). El efecto inhibitor sobre la actividad de la enzima metaloproteinasa de matriz en las placas ateroscleróticas de conejo se puede determinar mediante zimografía *in situ*, como lo describen Galis y colaboradores, *J. Clin. Invest.* 94, 2493 (1994), y es indicativo de la ruptura de la placa.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en mamíferos como agentes antiinflamatorios para el tratamiento, por ejemplo, de osteoartritis y artritis reumatoide, como agentes antitumorales para el tratamiento y la prevención del crecimiento de tumores, metástasis tumoral, invasión o progreso tumoral, y como agentes anti-ateroscleróticos para el tratamiento y la prevención de la ruptura de las placas ateroscleróticas.

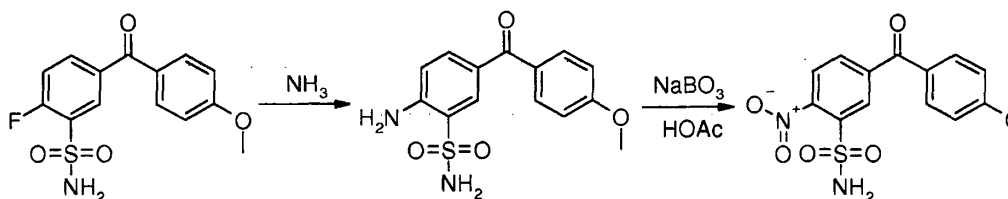
La presente invención también se refiere a métodos para utilizar los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, o las composiciones farmacéuticas de los mismos, en mamíferos, para inhibir las metaloproteinasas degradantes de matriz, por ejemplo, estromelisin, gelatinasa, colagenasa y metaloelastasa de macrófagos, para inhibir la degradación de la matriz de tejido, y para el tratamiento de las condiciones que dependen de la metaloproteinasa degradante de matriz como se describen en la presente invención, por ejemplo, inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, también tumores (crecimiento, metástasis, progreso o invasión tumoral), trastornos pulmonares, y similares, descritas en la presente. Los tumores (carcinomas) incluyen cáncer de mama, pulmón, vejiga, colon, próstata y ovario de mamíferos, y cáncer de piel, incluyendo melanoma y sarcoma de Kaposi.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se expresan en grados Centígrados. Si no se menciona otra cosa, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 15 y 100 mm de Hg (20 - 133 mbar). La estructuras de los productos finales, intermediarios y materiales de partida se confirman mediante los métodos analíticos convencionales, por ejemplo, microanálisis y/o características espectroscópicas (por ejemplo, MS, IR, o RMN). Las abreviaturas empleadas son aquéllas convencionales en el arte.

30 Ejemplos

La presente invención se ilustrará ahora haciendo referencia a los siguientes ejemplos, los cuales exponen las realizaciones particularmente convenientes. Sin embargo, se debe observar que estas realizaciones son ilustrativas y no deben interpretarse como restrictivas de la invención de ninguna forma.

Ejemplo de referencia 1: 5-(4-metoxi-benzoil)-2-nitro-bencenosulfonamida



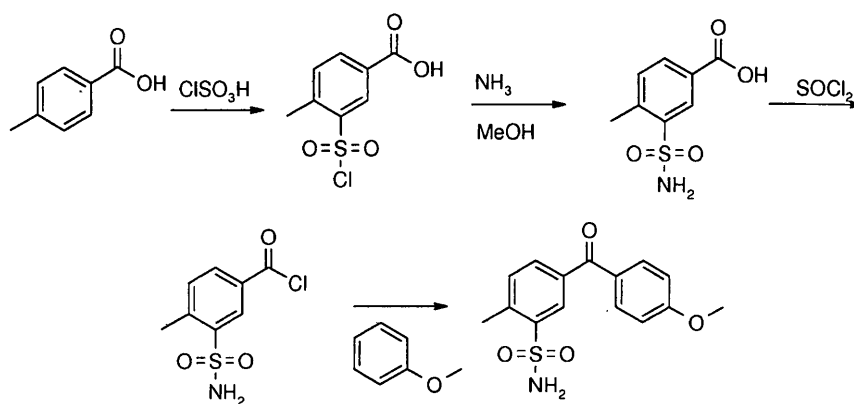
35 2-Amino-5-(4-metoxi-benzoil) -bencenosulfonamida

A una solución de 2-fluoro-5-(4-metoxi-benzoil) bencenosulfonamida (0,25 g, 0,81 mmol) disuelta en dioxano (3 mL) se le añade una solución acuosa de amoníaco (1 mL). Se calienta la mezcla de reacción a 100 °C durante 6 h en un tubo sellado y después se enfría a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se reparte entre agua y acetato de etilo, y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio y se concentra al vacío para proporcionar 0,2 g (81%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (DMSO): δ 8,05 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,70 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

5 (4-Metoxi-benzoil) -2-nitro-bencenosulfonamida

5 A una solución de 2-amino-5-(4-metoxi-benzoil)-bencenosulfonamida (0,15 g, 0,49 mmol) disuelta en ácido acético ácido (2 mL) se le añade NaBO_3 -agua (0,215 g, 2,16 mmol). Se calienta la mezcla de reacción a 50 °C durante 7 h y después se enfría a temperatura ambiente. Se añade hidróxido de sodio (sólido) para neutralizar la mezcla, y se extrae la solución a continuación con cloruro de metileno tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio y se concentra al vacío. El residuo resultante se disolvió en dioxano, seguido por el adición de 1 N de solución de hidróxido de sodio (2 mL). Después de agitar a 50 °C durante 1 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentra al vacío. El residuo se reparte entre agua y cloruro de metileno, y la fase acuosa se extrae con cloruro de metileno tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio, y se concentra al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 50% en hexano) seguido por recristalización (cloruro de metileno - hexano) proporciona 0,038 g (28%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,50 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8,05 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8 Hz, 2H), 5,50 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H). Datos analíticos calculados para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: C, 50,00; H, 3,60; N, 8,33. Encontrado: C, 49,99; H, 3,41; N, 7,96. MS (m/z): 335 (M-1).

15 **Ejemplo de Referencia 2: 5-(4-metoxi-benzoil) -2-metil-bencenosulfonamida**



Ácido 3-clorosulfonil-4-metil-benzoico

20 Se añade cloruro de sodio (8 g, 138 mmol) a ácido clorosulfónico (30 mL, 451 mmol) y se añade en porciones pequeñas ácido 4-metil-benzoico (4 g, 29 mmol) a la mezcla agitada. Después de la adición completa, se calienta la reacción a 122 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfría y se vierte en agua con hielo. El material orgánico se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se remueve el disolvente al vacío. El residuo se usó tal cual en la siguiente etapa.

Ácido 4-metil-3-sulfamoil-benzoico

25 Se añade una solución de amoníaco en metanol (40 mL, 2 M) al ácido 3-clorosulfonil-4-metil-benzoico sin purificar y se agita la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se reduce el volumen en un 50% calentando a presión reducida, se filtra la solución para remover el precipitado y se lava el precipitado con metanol adicional. El precipitado sulfonamida se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Cloruro de 4-metil-3-sulfamoil-benzoilo

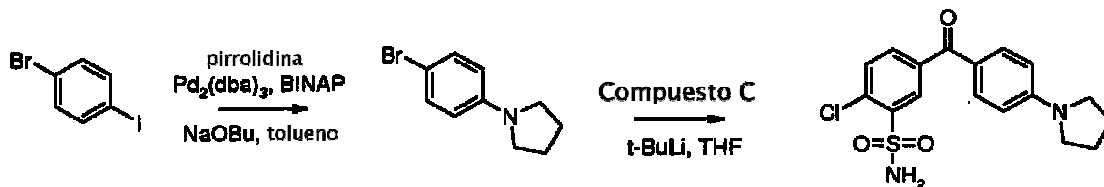
30 Se añade ácido 4-metil-3-sulfamoil-benzoico (2 g, 10 mmol) a cloruro de tionilo (15 mL) y se calienta a reflujo durante 3 horas. Se añaden hexanos a la solución enfriada y se forma un aceite. Se decantan los hexanos y se disuelve el aceite en cloruro de metileno y se lava con hexanos. Se remueve el disolvente a presión reducida y se usa el aceite sin purificar en la siguiente etapa.

5-(4-Metoxi-benzoil) -2-metil-bencenosulfonamida

35 A una suspensión de cloruro de aluminio (906 mg, 6,8 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se le añade cloruro de 4-metil-3-sulfamoil-benzoilo (1,1 g, 4,7 mmol) y anisol (1,1 g, 10,2 mmol). Después se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, se detiene la reacción con HCl 6 N, y se extrae con cloruro de metileno tres veces. Se lavan las capas orgánicas combinadas con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de magnesio, y se concentra al vacío. Durante el reposo, se forman cristales y la trituración con éter dietílico y acetato de etilo

proporciona 0,84 g (rendimiento del 58%) del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (m / z): 306 (M + 1).

Ejemplo 1: 2-cloro-5-(4-pirrolidin-1-il-benzoil)-bencenosulfonamida



5 1-(4-bromo-fenil)-pirrolidina

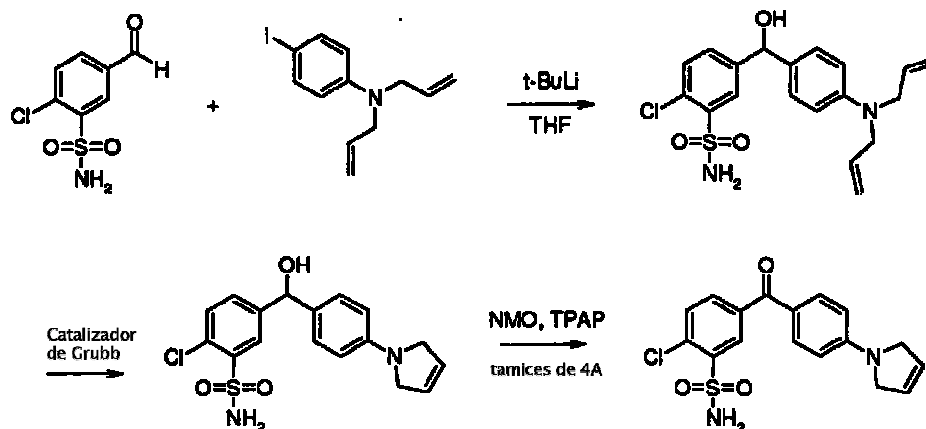
Se carga un matraz de fondo redondo de 50 mL secado en horno con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (116 mg, 0,13 mmol), BINAP (158 mg, 0,25 mmol), y terc-butóxido de sodio (916 mg, 9,54 mmol). Se evacua el matraz y se rellena con argón. Se añaden luego tolueno desgasificado (5 mL), 1-yodo-4-bromobenceno (1,8 g, 6,36 mmol), pirrolidina (542 mg, 7,63 mmol). Se calienta la mezcla a 80 °C hasta que se consume completamente el yoduro de arilo de partida de acuerdo a lo juzgado por el análisis LC-MS. Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se filtra a través de Celite y se concentra al vacío. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea para producir 1,1 g de producto como un sólido de color marrón claro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,00 (t, 4H, J = 4 Hz), 3,24 (t, 4H, J = 4 Hz), 6,42 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,29 (d, 2H, J = 8 Hz).

10

2-Cloro-5-(4-pirrolidin-1-il-benzoil)-bencenosulfonamida

15 Siguiendo el método C, se convierte 1-(4-bromo-fenil) pirrolidina en el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,06 (t, 4H, J = 8 Hz), 3,40 (t, 4H, J = 8 Hz), 5,19 (s, 2H), 6,55 (d, 2H, J = 6 Hz), 7,63 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,72 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,41 (s, 1 H). MS (m / z): 365 (M + 1).

Ejemplo 2: 2-Cloro-5-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il) benzoil] bencenosulfonamida



20 Siguiendo el método B, se sintetiza 2-cloro-5-((4-dialilamino-fenil) hidroxi-metil) bencenosulfonamida a partir del yoduro de arilo apropiado.

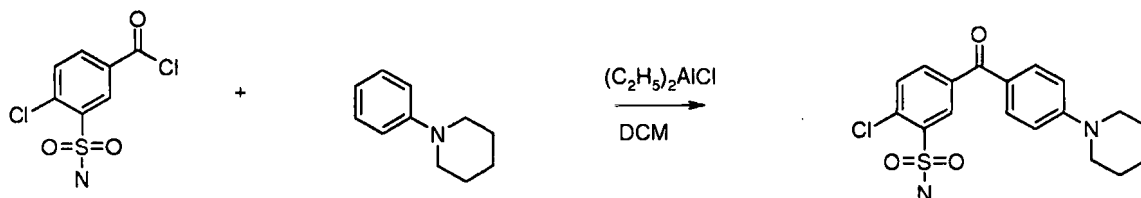
2-Cloro-5-((4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il) fenil]-hidroxi-metil)-bencenosulfonamida

25 Se desgasifica una solución de 100 mg de 2-cloro-5-((4-dialilamino-fenil)-hidroxi-metil)-bencenosulfonamida (0,25 mmol, 1 equivalente) en 5 mL de cloroformo con argón durante 5 minutos, luego se añaden 5 mg de catalizador de Grubb (0,005 mmol, 2% mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluye con diclorometano, se filtra a través de Celite, y una almohadilla de gel de sílice, luego se concentra al vacío para producir 70 mg del compuesto del título que se utiliza más adelante sin purificación adicional.

2-Cloro-5-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-benzoil]-bencenosulfonamida

Seguendo el método B, se prepara el compuesto del título a partir de 2-cloro-5-[4-(2,5-dihidropirrol-1-il) fenil]-hidroximetil-bencenosulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (s, 4H), 5,28 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 7,180 (t, 1 H, J = 2 Hz), 7,55 - 7,7 (m, 3H), 7,85 - 8,05 (m, 2H). MS (m / z): 361 (M-1).

Ejemplo 3: 2-Cloro-5-(4-piperidin-1-il-benzoil)-bencenosulfonamida

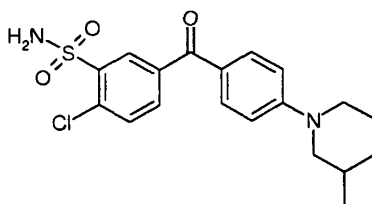


Se agita una solución de 300 mg de cloruro de 4-cloro-3-sulfamoil-benzoilo (1,186 mmol, 1 equivalente) en 20 mL de diclorometano a temperatura ambiente a medida que se añaden gota a gota 2,37 mL de cloruro de dietil aluminio (1,0 M en hexano). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se añaden 229 mg de 1-fenil-piperidina. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vierte la mezcla de reacción sobre hielo - HCl 2 N y se extrae con diclorometano. Luego se torna básica la capa acuosa con hidróxido de sodio 2 N y se extrae con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos combinados con agua, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. Después de purificación por cromatografía instantánea, se obtienen 180 mg de producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,69 (s, 6H), 3,18 (m, 1 H), 3,42 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,86 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,62 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,87 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8,42 (s, 1H). MS (m / z): 379 (M + 1). Datos analíticos calculados para C₁₈H₁₉ClN₂O₃S: C, 57,06; H, 5,05; N, 7,39. Encontrado: C, 56,88; H, 5,04; N, 7,13.

10

15

Ejemplo 4: 2-Cloro-5-[4-(3-metil-piperidin-1-il) benzoil]-bencenosulfonamida



Preparación de 1-(4-bromo-fenil)-3-metil-piperidina

Se prepara 1-(4-bromo-fenil)-3-metil-piperidina a partir de 0,25 mL de 3-metilpiperidina de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3. MS (m / z): 255 (M + 1).

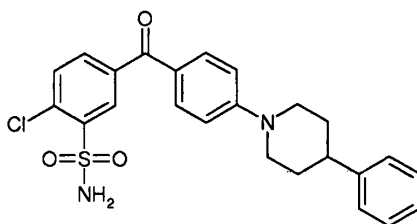
20

Se enfría una solución de 0,821 g de 1-(4-bromo-fenil)-3-metil-piperidina en tetrahidrofurano a -78 °C y se la trata con 0,3 g de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoilbenzamida. Se agita la mezcla durante 10 min y se la trata lentamente con 4,31 mL de una solución de terc-butil-litio (1,5 M) en tetrahidrofurano (3 mL). Se agita la solución de color naranja a -78 °C durante 15 min y después a 0 °C durante 1 hora. Se detiene la mezcla de reacción con cloruro amonio acuoso saturado (100 mL) y se extrae con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los orgánicos se lavan con agua, una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra al vacío. Se carga el residuo sobre Celite y se purifica por cromatografía en gel de sílice (1:1 hexanos / acetato de etilo) para producir 2-cloro-5-[4-(3-metil-piperidin-1-il)benzoil]bencenosulfonamida como un jarabe de color amarillo claro. MS (m / z): 393 (M + 1). HPLC de fase inversa (Nucleosil 100-5 C18, gradiente de 10 > 100% de CH₃CN en 5 min) temperatura ambiente = 5,40 minutos.

25

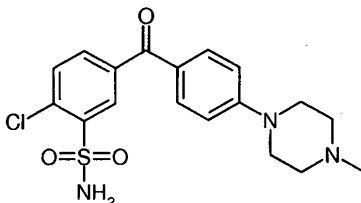
30

Ejemplo 5: 2-Cloro-5-[4-(4-fenil-piperidin-1-il) benzoil]-bencenosulfonamida



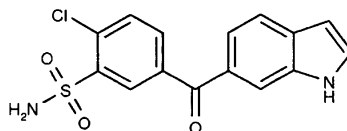
Se enfría una solución de 0,227 g de 1-(4-bromo-fenil)-4-fenil-piperidina en tetrahidrofurano (5 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se la trata con 2 porciones de 0,29 mL cada una de ter-butil-litio (1,5 M en pentano). Después de 20 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se trata la mezcla de reacción con 0,1 g de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-benzamida en tetrahidrofurano (5 mL) y se agita durante otras 1,5 h. Se incrementa luego la temperatura lentamente a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después de completar la reacción se detiene mediante la adición de 2 mL de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con éter dietílico. Se lavan los orgánicos con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se concentra hasta 0,27 g de producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice (1:1 hexanos / acetato de etilo) para producir 2-cloro-5-[4-(4-fenil-piperidin-1-il)-benzoil]-bencenosulfonamida en forma de un polvo. MS (m / z): (M-1) 453; Rf 0,65 (1:1 hexanos / acetato de etilo).

10 **Ejemplo 6:** 2-Cloro-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil]-bencenosulfonamida



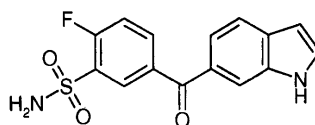
Se enfría una solución de 0,275 g de 1-(4-bromo-fenil)-4-metil-piperazina en tetrahidrofurano (90 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se la trata con 1,44 mL de ter-butil-litio (1,5 M en pentano). Después de 15 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se trata la mezcla de reacción con 0,1 g de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-benzamida en tetrahidrofurano (3 mL). Se aumenta luego la temperatura lentamente hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después de completar la reacción se la detiene mediante la adición de 2 mL de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con éter dietílico. Se lavan los orgánicos con agua, se seca (sulfato de magnesio) y se concentra para producir 0,32 g del producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice (95:5 cloruro de metileno / metanol) para producir 2-cloro-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil]-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color café. MS (m / z): 394 (M + 1); Rf 0,06 (95:5 cloruro de metileno / metanol).

Ejemplo 7: 2-Cloro-5-(1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida



Se lava una dispersión de hidruro de potasio en aceite (33,15 mmol) con hexanos bajo una atmósfera de argón, luego se añade tetrahidrofurano (310 mL) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se trata la suspensión resultante mediante la adición gota a gota de 6,77 g de 6-bromoindol en tetrahidrofurano (61 mL). Se agita la mezcla de reacción a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min para producir una solución de color amarillo. Se añade lentamente una solución de 44,2 mL de ter-butil-litio (1,5 M en pentano) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mientras se mantiene la temperatura por debajo de $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ para producir una suspensión de color amarillo. Después de 15 min, se añade una solución de 3,08 g de 4-cloro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoil-benzamida en tetrahidrofurano (61 mL) y se permite que se incremente lentamente la temperatura a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se detiene la mezcla de reacción mediante la adición de 62 mL de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con éter etílico. Se lavaron los orgánicos con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta 9,65 g de un aceite marrón que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (1:1 hexanos / acetato de etilo) para producir 2-cloro-5-(1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida como un espuma amarilla. MS (m / z): 333 (M-1); Rf 0,37 (1:1 hexanos / acetato de etilo).

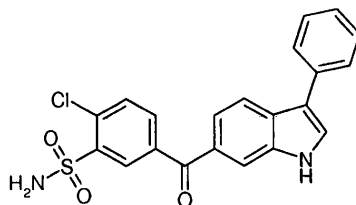
35 **Ejemplo 8:** 2-Fluoro-5-(1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida



Se enfría una solución de 0,997 g de 6-bromoindol en tetrahidrofurano (20 mL) a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se la trata mediante la adición lenta de 8,79 mL de ter-butil-litio (1,5 M en pentano). Después de 2 horas a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ se trata la mezcla de reacción con 0,4 g de 4-fluoro-N-metoxi-N-metil-3-sulfamoilbenzamida en tetrahidrofurano (10 mL), se agita durante 3 h adicionales a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se la detiene mediante la adición de 2 mL de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla de reacción se recoge en acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca

(sulfato de magnesio). Después de concentración al vacío, se purifica el residuo por cromatografía en gel de sílice (1:1 hexanos / acetato de etilo) para producir 2-fluoro-5-(1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida como un sólido amorfo. MS (m / z): 317 (M-1); Rf 0,32 (1:1 hexanos / acetato de etilo).

Ejemplo 9: 2-Cloro-5-(3-fenil-1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida



5

Método para la preparación de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetilsilil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-N-(ter-butil-dimetilsilil)-bencenosulfonamida

Etapa 1:

10 Se enfría una solución de 3,89 g de 2-cloro-5-(1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida en tetrahydrofurano (370 mL) a -78 °C y se la trata mediante la adición gota a gota de n-butil-litio en hexano (1,6 M, 24,4 mL). Después de 15 min a -78 °C, se trata la solución naranja mediante la adición de 3,47 g de ter-butil-dimetil-clorosilano en tetrahydrofurano (50 mL) y se permite que se incremente la temperatura lentamente a 0 °C. Después de 1,5 h a 0 °C, se trata la mezcla de reacción con agua a 0 °C y se extrae con éter dietílico. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca (sulfato de magnesio) y se concentra hasta un aceite que se tritura bajo sonicación en éter diisopropílico para producir 5-[1-(ter-butil-dimetilsilil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-N-(ter-butil-dimetilsilil)-bencenosulfonamida en forma de un polvo blanco. MS (m / z): 563 (M + 1), Rf 0,60 (2:1 hexanos / acetato de etilo).

15

Etapa 2:

20 Se trata una solución de 1,7 g de 5-[1-(terc-butil-dimetilsilil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-N-(ter-butil-dimetilsilil)-bencenosulfonamida en tetrahydrofurano (110 mL) a -78 °C con 0,564 g de N-bromosuccinimida. Después de 6 h a -78 °C se permite que la temperatura alcance la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se recoge en éter dietílico, se lava con agua y se seca (sulfato de magnesio). El disolvente se evapora y el residuo se tritura bajo sonicación con éter diisopropílico para producir 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetilsilil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-N-(ter-butil-dimetilsilil)-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color café. MS (m / z): 643 (M + 1); Rf 0,90 (95:5 cloruro de metileno / metanol).

25

2-Cloro-5-(3-fenil-1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida

30 A una mezcla de 0,1 g de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-N-(ter-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida, 0,039 g de ácido fenilborónico y 0,025 g del complejo 1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno-dicloro-paladio (II)-diclorometano en dimetoxietano (3,6 mL) se le añaden 0,099 g de tri-fosfato de potasio en agua (1,2 mL). Se calienta la solución a 130 °C durante 5 minutos (irradiación de microondas). Se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (sulfato de magnesio) y se concentra hasta 0,094 g de producto crudo. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (98:2 cloruro de metileno / metanol) produjo 2-cloro-5-(3-fenil-1 H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color café. MS (m / z): 409 (M-1); Rf 0,22 (95: 5:0,5 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).

35 Igualmente se preparan los siguientes compuestos a partir de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-N-(ter-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida.

2-Cloro-5-[3-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida

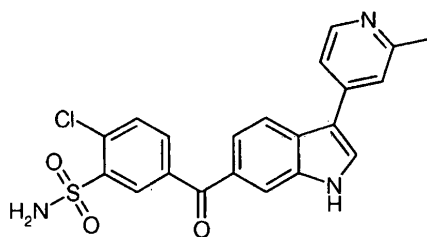
MS (m / z): 439 (M-1); Rf 0,22 (95:5 cloruro de metileno / metanol).

2-Cloro-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida

40 MS (m / z): 427 (M-1); Rf 0,16 (3:1 cloruro de metileno / éter dietílico).

5-[3-(3-Acetil-fenil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-bencenosulfonamida

- MS (m / z): 452 (M-1); Rf 0,18 (3:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
 5- [3-(4-Acetil-fenil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 451 (M-1); Rf 0,16 (3:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
 2-Cloro-5-[3-(3-metanosulfonil-fenil)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida
 5 MS (m / z): 487 (M-1); Rf 0,11 (1:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
 2-Cloro-5-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 487 (M-1); Rf 0,09 (2:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
 2-Cloro-5-[3 (4-etanosulfonil-fenil)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 501 (M-1); Rf 0,12 (3:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
- 10 5-(3-Bifenil-4-il-1H-indol-6-carbonil)-2-cloro-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 485 (M-1); Rf 0,19 (95:5:0,5 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).
 2-Cloro-5-(3-tiofen-3-il-1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 415 (M-1); Rf 0,23 (3:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
 5- [3 (5-Acetil-tiofen-2-il)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-bencenosulfonamida
- 15 MS (m / z): 451 (M-1); Rf 0,16 (3:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
 5 (1H, 1'H- [3,5'] Biindolil-6-carbonil)-2-cloro-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 447 (M-1); Rf 0,22 (3:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
 2-Cloro-5-(3-piridin-3-il-1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 410 (M-1); Rf 0,23 (90:10:1 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).
- 20 2-Cloro-5-(3-pirimidin-5-il-1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 411 (M-1); Rf 0,08 (95:5:0,5 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).
 2-Cloro-5-[3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 428 (M-1); Rf 0,13 (3:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
 2-Cloro-5-[3-(5-cloro-2-metoxi-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida
- 25 MS (m / z): 474 (M-1); Rf 0,21 (3:1 cloruro de metileno / éter dietílico).
 2-Cloro-5-(3-piridin-4-il-1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 410 (M-1); Rf 0,26 (90:10:1 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).
 2-Cloro-5-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida
 MS (m / z): 444 (M-1); Rf 0,08 (95:5:0,5 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).
- 30 **Ejemplo 10:** 2-Cloro-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida



5 A una mezcla de 0,1 g de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-sililo)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-N-(ter-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida, 0,095 g de ácido (2-metil-4-piridinil)-borónico y 0,025 g del complejo 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-dicloro-paladio (II)-diclorometano en dimetoxietano (3,6 mL) se le añaden 0,099 g de trifosfato de potasio en agua (1,2 mL). La solución se calienta a 130 °C durante 5 minutos (irradiación de microondas). La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta 0,071 g de producto crudo. La purificación por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (95:5: 0,5 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio) produjo 2-cloro-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida en forma de un polvo de color café. MS (m / z): 424 (M-1); Rf 0,06 (95:5:0,5 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).

Preparación del ácido (2-metil-4-piridinil)-borónico

Etapas 1:

15 Se trata una suspensión de 10 g de clorhidrato de 4-bromopiridina en tetrahidrofurano (180 mL) a -78 °C con 48,2 mL de cloruro de metilmagnesio (3 M en tetrahidrofurano). Después de 25 min a -78 °C, se trata la mezcla de reacción mediante la adición lenta de una solución de 7,69 mL de cloroformato de fenilo en tetrahidrofurano (20 mL), dando como resultado un aumento de la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min y luego se la trata mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (84 mL) a 0 °C seguido de éter dietílico. El fase orgánica se lava con agua, HCl acuoso 2 N, agua y una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío para producir 17,1 g de carbamato como un aceite de color naranja. Este material se recoge en tolueno (200 mL) y se trata con una solución de 15,64 g de o-cloranilo en ácido acético (117 mL). Después de 26 h a temperatura ambiente se trata la solución resultante con hidróxido de sodio acuoso al 30%. La emulsión resultante se filtra a través de Celite. Se separan las fases y se extrae con tolueno. Se lavan los orgánicos con agua y se extrae con HCl 2 N. Los extractos ácidos se lavan con éter dietílico, se tratan con hidróxido de sodio acuoso al 30% a 0 °C y se extraen con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se secan (sulfato de magnesio), se concentran y se purifican por cromatografía en gel de sílice (1:1 cloruro de metileno / éter dietílico) para producir 4-bromo-2-metil-piridina en forma de un aceite. MS (m / z): 174 (M + 1); Rf 0,31 (1:1 cloruro de metileno / éter dietílico).

Etapas 2:

30 Se enfría una solución de 4,7 mL de n-butil-litio (1,6 M en hexano) en éter dietílico (20 mL) a -78 °C y se trata con una solución de 1,07 g de 4-bromo-2-metil-piridina en éter dietílico (10 mL) previamente secado sobre tamices moleculares a 40 °C durante la noche. Después de 20 min a -78 °C se trata la suspensión resultante de color naranja con 1,87 mL de borato de triisopropilo y se deja que suba la temperatura hasta temperatura ambiente durante un período de 2 h. Después de 2 h adicionales se trata la mezcla de reacción con agua. Se extrae la fase orgánica con hidróxido de sodio 0,5 N. Se lavan los extractos con éter dietílico y se acidifica con HCl 2 N hasta pH 6. 35 La suspensión resultante se concentra al vacío para producir una pasta que contiene ácido (2-metil-4-piridinil)-borónico que se usa sin purificación adicional para el acoplamiento de Suzuki. MS (m / z): 136 (M-1).

Igualmente se preparan los siguientes compuestos a partir de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-N-(ter-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida y los ácidos borónicos correspondientes.

2-cloro-5-[3-(2-etil-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida.

40 MS (m / z): 438 (M-1); Rf 0,10 (95:5:0,5 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).

Preparación de ácido (2-etil-4-piridinil)-borónico

El ácido (2-etil-4-piridinil)-borónico se prepara a partir de 5 g del clorhidrato de 4-bromopiridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 10, etapa 1 y etapa 2. MS (m / z): 150 (M-1).

2-Cloro-5-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida

MS (m / z): 450 (M-1); Rf 0,13 (95:5:0,5 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).

Ácido (2-ciclopropil-4-piridinil)-borónico:

El ácido (2-ciclopropil-4-piridinil)-borónico se prepara a partir de 5 g del clorhidrato de 4-bromopiridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 10, etapa 1 y etapa 2. MS (m / z): 162 (M-1).

5 2-Cloro-5-{3 [2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-il]-1H-indol-6-carbonil}-bencenosulfonamida

MS (m / z): 482 (M-1); Rf 0,07 (95:5:0,5 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).

Ácido [2-(3-metoxi-propil)-4-piridinil]-borónico:

El ácido [2-(3-metoxi-propil)-4-piridinil]-borónico se prepara a partir de 1,35 g del clorhidrato de 4-bromopiridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 10, etapa 1 y etapa 2. MS (m / z): 196 (M + 1).

10 2-Cloro-5-{3-[2-(3-morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-1H-indol-6-carbonil}-bencenosulfonamida

MS (m / z): 539 (M + 1); Rf 0,15 (90:10:1 acetato de etilo / metanol / hidróxido de amonio).

Ácido [2-(3-morfolin-4-il-propil)-4-piridinil]-borónico:

El ácido [2-(3-morfolin-4-il-propil)-4-piridinil]-borónico se prepara a partir de 5,36 g del clorhidrato de 4-bromopiridina de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 10, etapa 1 y etapa 2. MS (m / z): 251 (M + 1).

15 2-Cloro-5-{3-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-il]-1H-indol-6-carbonil}-bencenosulfonamida

MS (m / z): 497 (M-1); Rf 0,2 (90:10:1 acetato de etilo / metanol / hidróxido de amonio).

Preparación del ácido [2-(2-etoxi-dimetilamino)-4-piridinil]-borónico

Etapas 1:

- 20 Se calienta a reflujo una mezcla de 5,55 g de sodio y 26,9 mL de 2-dimetilaminoetanol en tetrahidrofurano (180 mL) durante 20 horas. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se la trata con 4 g de 4-amino-2-cloropiridina y se calienta a 140 °C durante 20 min (irradiación de microondas). Se trata la mezcla de reacción con HCl concentrado hasta pH 8 a 0 °C, se satura con cloruro de sodio y se extrae con éter dietílico. Se secan los orgánicos (sulfato de magnesio) y se concentra hasta 11,9 g de producto crudo que se purifica por cromatografía en gel de sílice (90:10:1 acetato de etilo / metanol / hidróxido de amonio) para producir 2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-ilamina en forma de cristales de color café. MS (m / z): 182 (M + 1); Rf 0,1 (90:10:1 acetato de etilo / metanol / hidróxido de amonio).

Etapas 2:

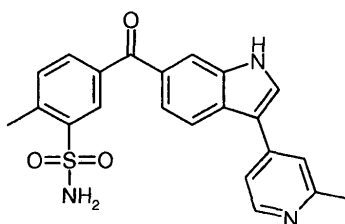
- 30 Se enfría una mezcla de 1,2 g de 2-(2-dimetilamino-etoxi) piridin-4-ilamina, 0,749 g de bromuro de sodio y 1,16 g de sulfato de cobre a 0 °C y se la trata con 12 mL de ácido sulfúrico 9 M con agitación. Se trata la suspensión oscura resultante a 0 °C con una solución de 0,503 g de nitrito de sodio en agua (0,8 mL) y se agita a 0 °C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre agua con hielo, se lleva hasta pH básico con hidróxido de sodio al 30%, y se extrae con cloruro de metileno. Se secan los orgánicos (sulfato de magnesio), se concentra y se purifica por cromatografía en gel de sílice (7:3 acetato de etilo / metanol) para producir [2-(4-bromopiridin-2-iloxi)-etil]-dimetil-amina en forma de un aceite.

- 35 MS (m / z): 245 (M + 1); Rf 0,25 (7:3 acetato de etilo / metanol).

Etapas 3:

Se prepara el ácido [2-(2-dimetilamino-etoxi)-4-piridinil]-borónico a partir de 0,713 g de [2-(4-bromo-piridin-2-iloxi)-etil]-dimetilamina de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 2, etapa 2. MS (m / z): 211 (M+1).

40 **Ejemplo 11:** 2-Metil-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida



5 Se prepara 2-metil-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida a partir de 0,25 g de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-2-metil-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 2 (irradiación por microondas a 150 °C durante 5 min). MS (m / z): 404 (M-1); Rf 0,19 (90:10:1 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).

Preparación de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-2-metil-bencenosulfonamida.

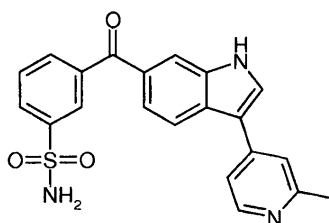
Etapa 1:

10 Se prepara 5-[1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-2-metil-bencenosulfonamida a partir de 3,09 g de 5-(1H-indol-6-carbonil)-2-metil-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1, etapa 1. MS (m / z): 543 (M + 1); Rf 0,75 (2:1 hexanos / acetato de etilo).

Etapa 2:

15 Se prepara 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-2-metil-bencenosulfonamida a partir de 3,21 g de 5 [1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-2-metil-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 1, etapa 2. MS (m / z): 622 (M + 1); Rf 0,77 (95:5 cloruro de metileno / metanol).

Ejemplo 12: 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida



20 Se prepara 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indol-6-carbonil]-bencenosulfonamida a partir de 0,25 g de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo de referencia 2 (irradiación por microondas a 150 °C durante 5 min). MS (m / z): 390 (M-1); Rf 0,19 (90:10:1 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).

Preparación de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida.

Etapa 1:

25 Se prepara 5-[1-(ter-butil-dimetil-silil)-6-carbonil-1H indol]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida a partir de 1,857 g de 3-(1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 9, etapa 1. MS (m / z): 529 (M + 1); Rf 0,66 (2:1 hexanos / acetato de etilo).

Etapa 2:

30 Se prepara 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida a partir de 1,14 g de 5-[1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(ter-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 9, etapa 2. MS (m / z): 607 (M + 1); Rf 0,78 (95:5 cloruro de metileno / metanol).

Igualmente se preparan los siguientes compuestos a partir de 5-[3-bromo-1-(ter-butil-dimetil-silil)-1H-indol-6-carbonil]-N-(terc-butil-dimetil-silil)-bencenosulfonamida y los ácidos borónicos correspondientes.

3-{3-[2-(3-Metoxi-propil)-piridin-4-il]-1H-indol-6-carbonil}-bencenosulfonamida

MS (m / z): 450 (M + 1); Rf 0,22 (90:10:1 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).

3-{3-[2-(3-Metoxi-propil)-piridin-4-il]-1H-indol-6-carbonil}-bencenosulfonamida

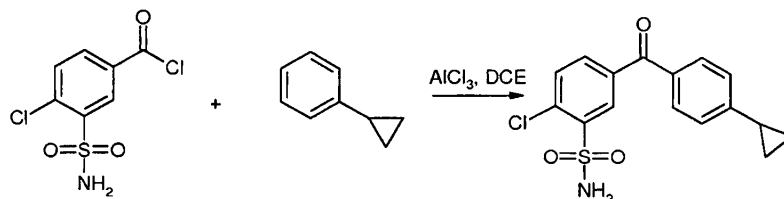
MS (m / z): 505 (M + 1); Rf 0,10 (90:10:1 cloruro de metileno / metanol / hidróxido de amonio).

- 5 **Ejemplo 13:** Se prepararon los siguientes compuestos siguiendo el método A utilizando tricloruro de aluminio u otros reactivos adecuados de aluminio y la fracción fenilo sustituida apropiada como se ilustra en el siguiente procedimiento de referencia.

5-Benzoil-2-cloro-bencenosulfonamida

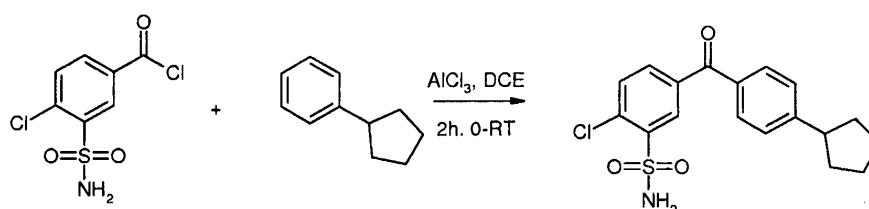
- 10 A una solución bien agitada de cloruro de 4-cloro-3-sulfamoil-benzoilo (0,5 g, 1,97 mmol) en 5 mL de cloruro de metileno se le añade cloruro de aluminio (0,485 g, 1,85 mmol). Después de 30 min, se le añade benceno (1 mL, 5,72 mmol) y se agita la reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se vierte luego la mezcla de reacción sobre hielo, se acidifica con HCl 6 N y se extrae tres veces con éter dietílico. Se combinaron las capas orgánicas, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purifica el residuo resultante mediante cromatografía en gel de sílice para producir 40 mg (69%) del compuesto del título en forma un sólido de color café. MS (m / z): 294 (M-1). Datos analíticos calculados para C₁₃H₁₀ClNO₃S: C, 52,8; H, 3,41; N, 4,74. Encontrado: C, 52,62; H, 3,21; N, 4,72.

2-Cloro-5-(4-ciclopropil-benzoil)-bencenosulfonamida



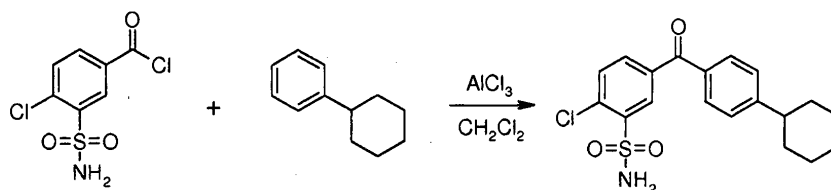
- 20 MS (m/z): 334 (M-1). Datos analíticos calculados para C₁₆H₁₄ClNO₃S: C, 57.23; H, 4.2; N, 4.17. Encontrado: C, 56.69; H, 4.13; N, 4.01.

2-Cloro-5-(4-ciclopentil-benzoil)-bencenosulfonamida



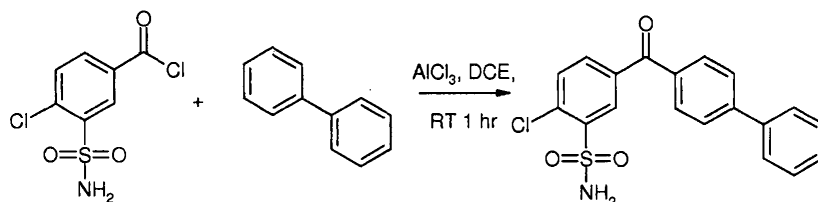
MS (m/z): 364 (M+1). Datos analíticos calculados para C₁₈H₁₈ClNO₃S: C, 59.42; H, 4.99; N, 3.85. Encontrado: C, 59.28; H, 4.76; N, 3.83.

- 25 2-Cloro-5-(4-ciclohexil-benzoil)-bencenosulfonamida



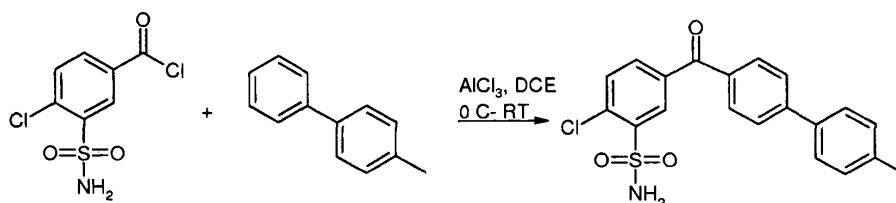
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,3 - 1,8 (m, 10H), 2,6 - 2,7 (br, 1 H), 7,4 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,80 (m, 3H), 7,88 - 7,92 (m, 1 H), 8,28 (d, 1 H, J = 2 Hz). MS (m/z): 376 (M-1). Datos analíticos calculados para C₁₉H₂₀ClNO₃S: C, 60.39; H, 5.33; N, 3.71. Encontrado: C, 60.53; H, 5.08; N, 3.46.

5-(Bifenil-4-carbonil)-2-cloro-bencenosulfonamida



MS (m/z): 370 (M-1).

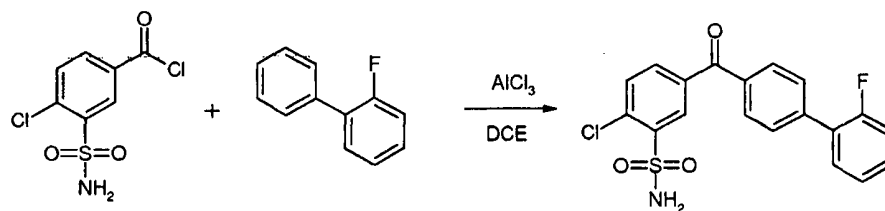
2-Cloro-5-(4'-metil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida



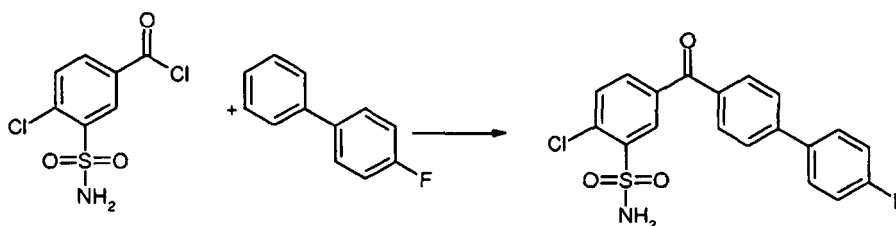
5

MS (m / z): 384 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{20}H_{16}ClNO_3S$: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Encontrado: C, 61,92; H, 3,91; N, 3,54.

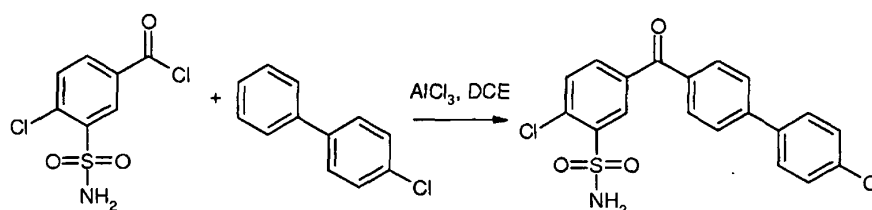
2-Cloro-5-(2'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida

10 MS (m / z): 388 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{19}H_{13}ClNO_3S$: C, 58,54; H, 3,36; N, 3,59. Encontrado: C, 58,31; H, 3,50; N, 3,52.

2-Cloro-5-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida

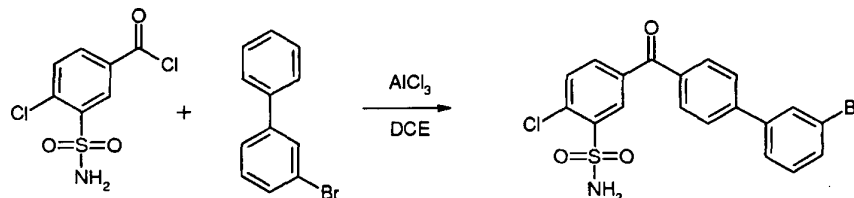
15 MS (m / z): 388 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{19}H_{13}ClNO_3S$: C, 58,54; H, 3,36; N, 3,59. Encontrado: C, 57,7; H, 3,23; N, 3,46.

2-Cloro-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida



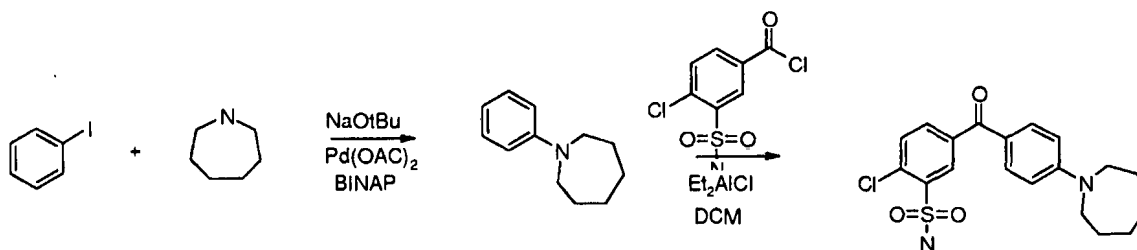
MS (m/z): 405 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{19}H_{13}Cl_2NO_3S$: C, 56,17; H, 3,22; N, 3,45. Encontrado: C, 55,99; H, 2,92; N, 3,41.

5-(3'-Bromo-bifenil-4-carbonil)-2-cloro-bencenosulfonamida



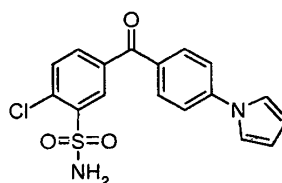
5 MS (m / z): 448 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{19}H_{13}BrClNO_3S$: C, 50,63; H, 2,91; N, 3,11. Encontrado: C, 50,58; H, 2,89; N, 2,86.

5-(4-Azepan-1-il-benzoil)-2-cloro-bencenosulfonamida



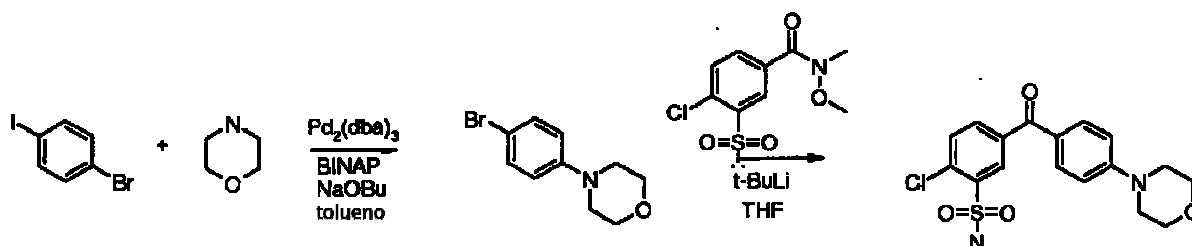
10 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,57 (br, 4H), 1,80 (br, 4H), 3,55 (t, 4H, J = 4 Hz), 5,18 (s, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,66 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,70 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,88 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8,43 (s, 1 H). MS (m/z): 393 (M+1). Datos analíticos calculados para $C_{19}H_{21}ClN_2O_3S$: C, 58,08; H, 5,39; N, 7,13. Encontrado: C, 58,10; H, 5,21; N, 6,89.

Ejemplo 14: Se prepararon los siguientes análogos por el método de B a menos que se indique otra cosa. 2-Cloro-5-(4-pirrol-1-il-benzoil)-bencenosulfonamida



15 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5,18 (s, 2H), 6,40 (t, 2H), 7,15 (t, 2H), 7,50 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,7 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,87 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,98 (dd, 1H), 8,50 (d, 1 H, J = 2 Hz). MS (m / z): 359 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{17}H_{13}ClN_2O_3S$: C, 56,59; H, 3,63; N, 7,76. Encontrado: C, 56,64; H, 3,85; N, 7,36.

Ejemplo 15: Se prepararon los siguientes análogos por el Método C a menos que se indique de otro modo. 2-Cloro-5-(4-morfolin-4-il-benzoil)-bencenosulfonamida



20

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,36 (t, 4H, J = 4 Hz), 3,87 (t, 4H, J = 4 Hz), 5,18 (s, 2H), 6,90 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,75 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,43 (s, 1 H). MS (m / z): 381 (M + 1).

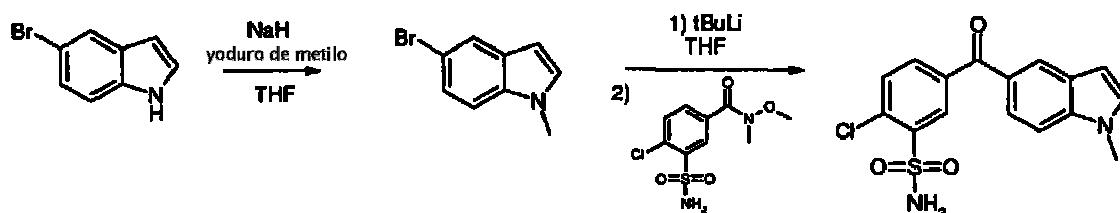
2-Cloro-5-[4-(2-oxo-azetidin-1-il)-benzoil]-bencenosulfonamida

HPLC de fase inversa (Nucleosil 100-5 C18, gradiente de CH₃CN 10 → 100% en 5 min) a temperatura ambiente = 5,17 minutos. MS (m / z): 365 (M + 1).

Preparación de 4-bencil-1-(4-bromo-fenil)-piperidina:

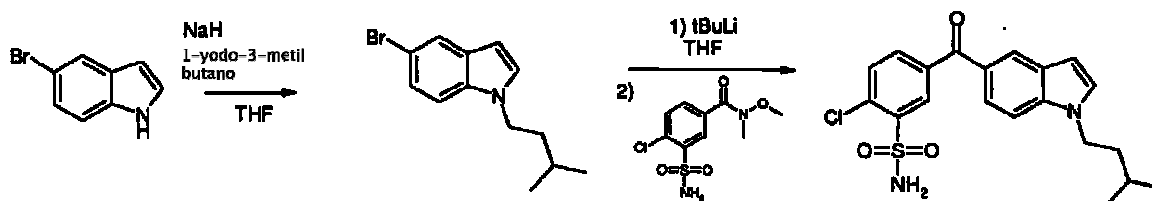
- 5 Se disuelve una mezcla de 1-bromo-4-yodo benceno (0,500 g), 4-bencil-piperidina (0,25 mL), ter-butolato de sodio (0,238 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,016 g) y 2,2'-bis / difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racemato (0,018 g) en tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción y se carga el residuo resultante sobre Celite y se purifica por cromatografía en gel de sílice (4:1 hexanos / acetato de etilo) para producir 4-bencil-1-(4-bromo-fenil)-piperidina como un jarabe de color amarillo claro. MS (m / z): 331 (M + 1).

- 10 2-Cloro-5-(1-metil-1H-indol-5-carbonil)-bencenosulfonamida



MS (m / z): 347 (M-1). Datos analíticos calculados para C₁₆H₁₃ClN₂O₃S: C, 55,09; H, 3,76; N, 10,16. Encontrado: C, 54,85; H, 3,58; N, 7,65.

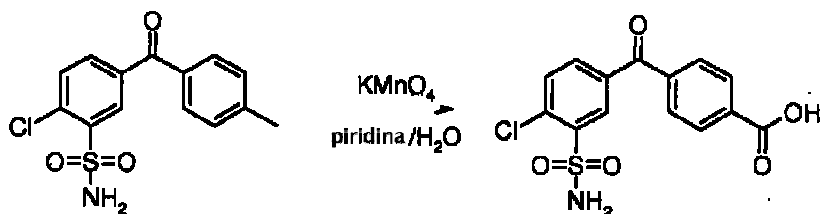
2-Cloro-5-[1-(3-metil-butil)-1H-indol-5-carbonil]-bencenosulfonamida



- 15 MS (m / z): 403 (M-1). Datos analíticos calculados para C₂₀H₂₁ClN₂O₃S: C, 59,33; H, 5,23; N, 8,76. Encontrado: C, 59,04; H, 5,10; N, 6,91.

Procedimiento típico para la formación de 4-(4-cloro-3-sulfamoil-benzoil)N-alquil-benzamidas

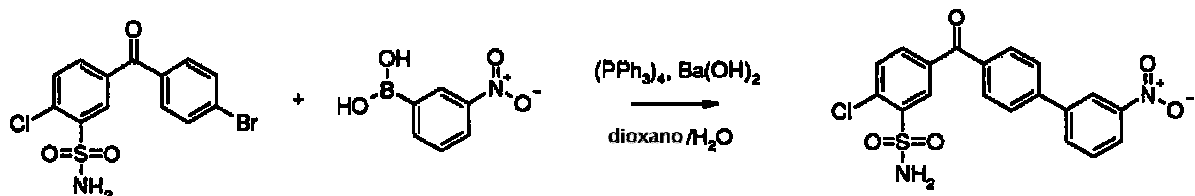
Ácido 4-(4-cloro-3-sulfamoil-benzoil)-benzoico



- 20 Se somete a reflujo una mezcla de 500 mg de 2-cloro-5-(4-metil-benzoil)-bencenosulfonamida (1,61 mmol, 1 equivalente) en piridina / agua (80/20 mL) a medida que se añaden 5 g de permanganato de potasio en porciones. Después de completar las adiciones, se calienta a reflujo la reacción durante 3 h. Se enfría la reacción a temperatura ambiente, se filtra y se concentra el filtrado al vacío. Se acidifica el residuo con HCl 1 N, se extrae con acetato de etilo y se lavan los extractos orgánicos combinados con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para producir 450 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. MS (m / z): 338 (M-1).

Procedimiento típico para acoplamiento de Suzuki de 5-(4-bromo-benzoil)-2-cloro-bencenosulfonamida

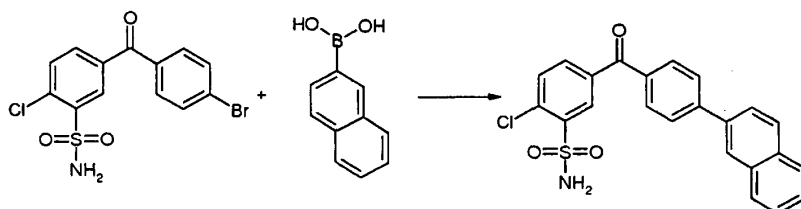
Compuesto de referencia: 2-cloro-5-(3'-nitro-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida



- 5 Se somete a reflujo una mezcla de 220 mg de 5-(4-bromo-benzoil)-2-cloro-bencenosulfonamida (0,587 mmol, 1 equivalente), 196 mg de ácido 3-nitrobenzoico borónico (1,174 mmol, 2 equivalentes), 556 mg de $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (1,761 mmol, 3 equivalentes), y 14 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ en dioxano desgasificado / agua (30 mL / 10 mL) durante 18 h. Se detiene la reacción con HCl 1 N y se extrae con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, y se concentran al vacío. Después de la purificación por cromatografía instantánea, se obtienen 50 mg del compuesto del título como un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,2 (br, 2H), 6,18 (br, 1H), 7,02 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 7,12 - 7,45 (m, 5H), 7,6 - 7,8 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H), 8,41 (s, 1H). MS (m/z): 387 (M + 1).

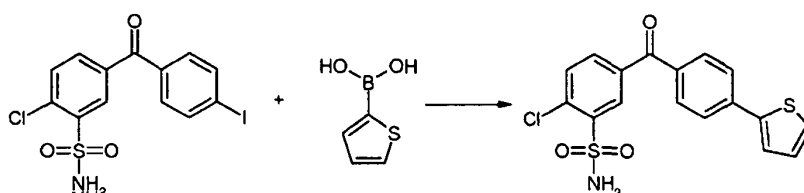
- 10 Los compuestos siguientes se prepararon por procedimientos análogos

2-Cloro-5-(4-naftalen-2-il-benzoil)-bencenosulfonamida



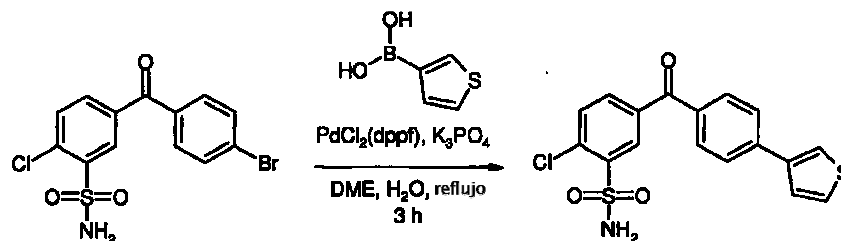
MS (m/z): 420 (M-1). Datos analíticos calculados para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$: C, 65,48; H, 3,82; N, 3,32. Encontrado: C, 65,19; H, 3,97; N, 3,19. P. F. 193 - 195 °C.

- 15 2-Cloro-5-(4-tiofen-2-il-benzoil)-bencenosulfonamida



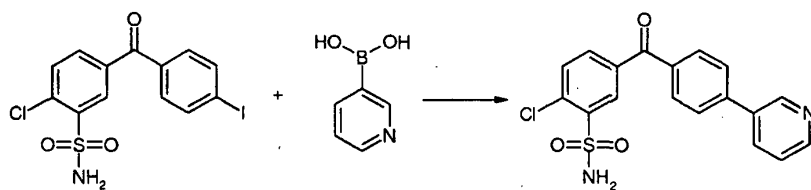
MS (m/z): 376 (M-1). M.P. 146-148 °C.

2-Cloro-5-(4-tiofen-3-il-benzoil)-bencenosulfonamida



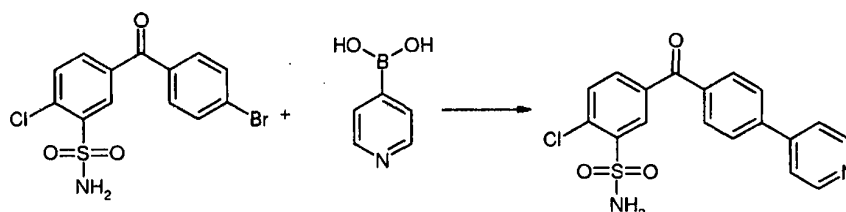
- 20 MS (m/z): 376 (M-1). Datos analíticos calculados para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S}_2$: C, 54,04; H, 3,2; N, 3,71. Encontrado: C, 54,12; H, 3,09; N, 3,52.

2-Cloro-5-(4-piridin-3-il-benzoil)-bencenosulfonamida



MS (m / z): 371 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{18}H_{13}ClN_2O_3S$: C, 57,99; H, 3,51; N, 7,51. Encontrado: C, 58,41; H, 3,49; N, 7,07. P. F. 190 - 192 °C.

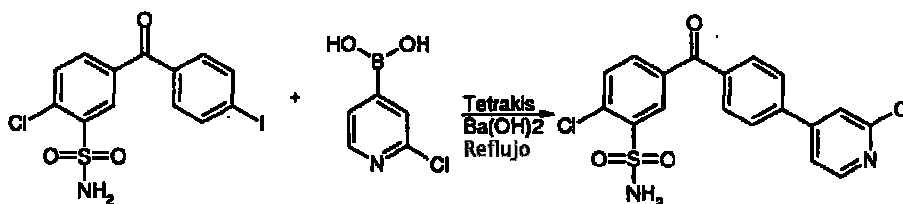
2-Cloro-5-(4-piridin-4-il-benzoil)-bencenosulfonamida



5

MS (m/z): 371 (M-1).

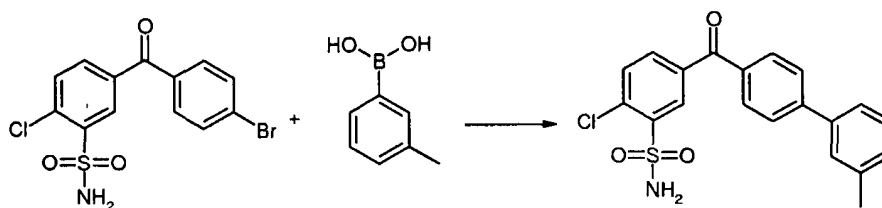
2-Cloro-5-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-benzoil]-bencenosulfonamida



10

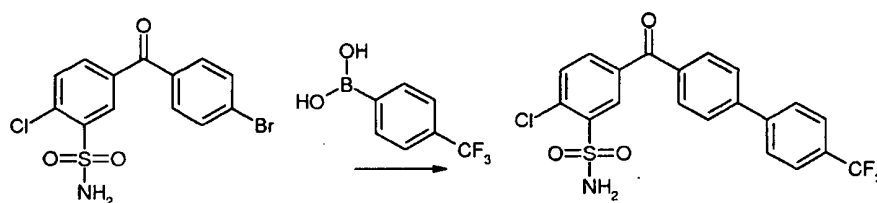
MS (m / z): 406 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{18}H_{12}Cl_2N_2O_3S$: C, 53,08; H, 2,97; N, 6,88. Encontrado: C, 52,72; H, 3,10; N, 6,97. P. F. 218 - 220 °C.

2-Cloro-5-(3'-metil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida



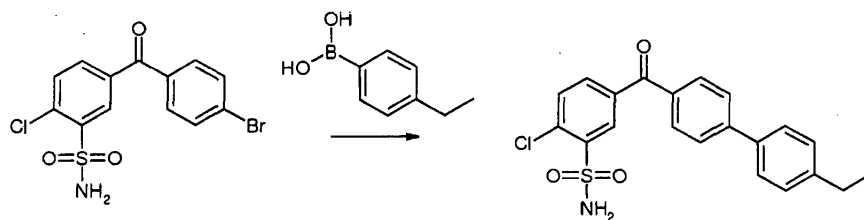
MS (m / z): 384 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{20}H_{16}ClNO_3S$: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Encontrado: C, 62,28; H, 3,98; N, 3,45. P. F. 176 - 178 °C.

15 2-Cloro-5-(4'-trifluorometil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida



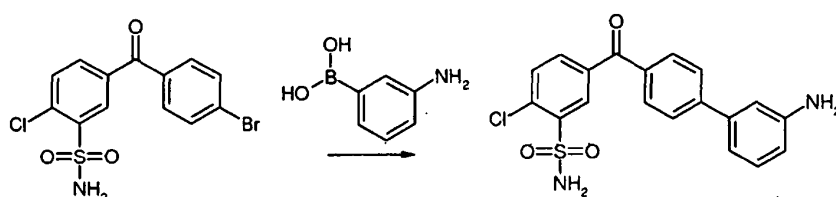
MS (m / z): 438 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{20}H_{13}ClF_3NO_3S$: C, 54,62; H, 2,98; N, 3,18. Encontrado: C, 54,63; H, 2,56; N, 3,00. P. F. 117 - 119 °C.

2-Cloro-5-(4'-etil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida



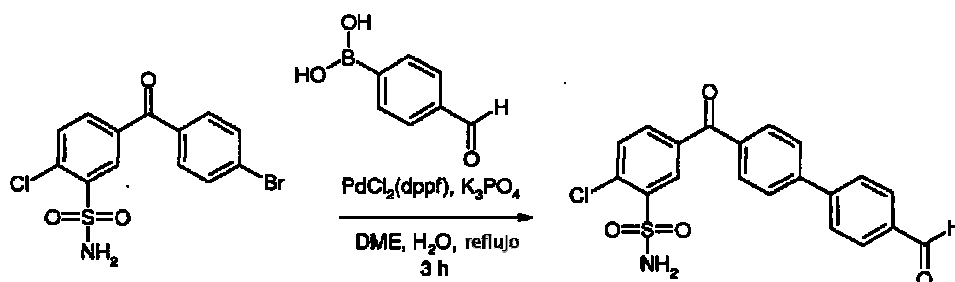
MS (m / z): 398 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{21}H_{18}ClNO_3S$: C, 63,07; H, 4,54; N, 3,5. Encontrado: C, 63,14; H, 4,35; N, 3,42.

5 5-(3'-amino-bifenil-4-carbonil)-2-cloro-bencenosulfonamida



MS (m / z): 385 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{19}H_{15}ClN_2O_3S$: C, 58,99; H, 3,91; N, 7,24. Encontrado: C, 59,30; H, 3,78; N, 7,33. P. F. 228 - 230 °C.

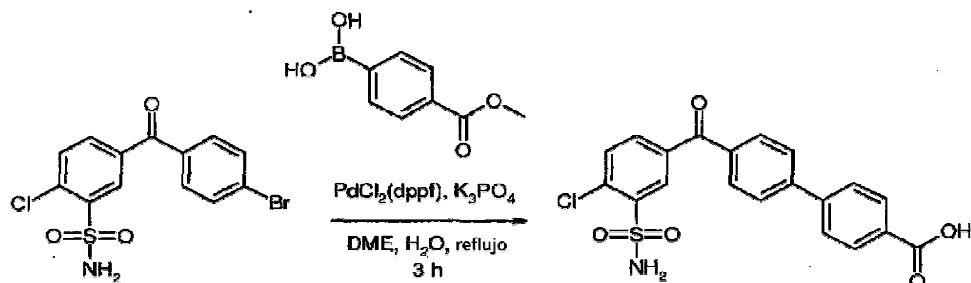
2-Cloro-5-(4'-formil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida



10

MS (m / z): 398 (M-1).

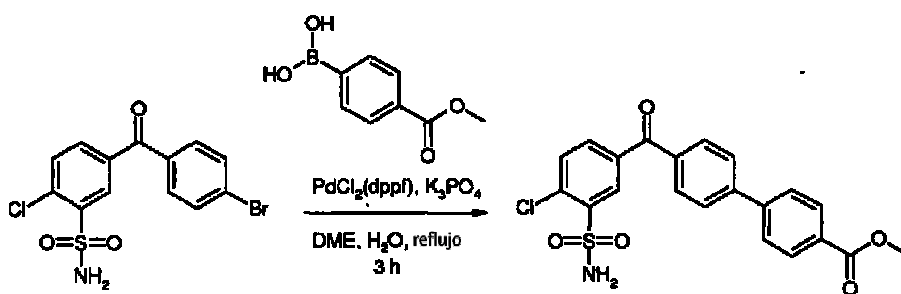
Ácido 4'-(4-cloro-3-sulfamoil-benzoil)-bifenil-4-carboxílico



15

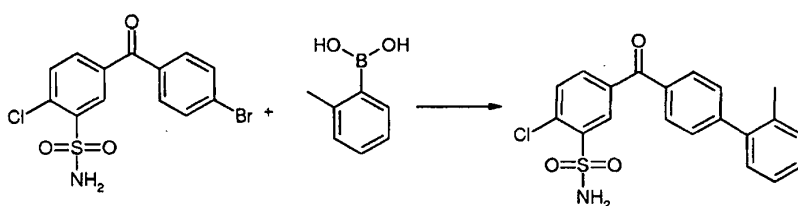
MS (m / z): 414 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{20}H_{14}ClNO_5S$: C, 57,76; H, 3,39; N, 3,37. Encontrado: C, 57,45; H, 3,05; N, 3,25.

Éster metílico del ácido 4'-(4-cloro-3-sulfamoil-benzoil)-bifenil-4-carboxílico



MS (m / z): 428 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{21}H_{16}ClNO_5S_2$: C, 58,67; H, 3,75; N, 3,26. Encontrado: C, 58,29; H, 3,72; N, 3,20.

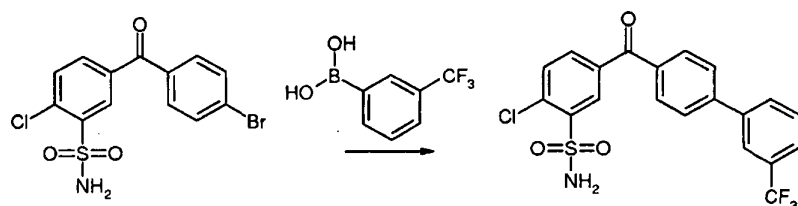
2-Cloro-5-(2'-metil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida



5

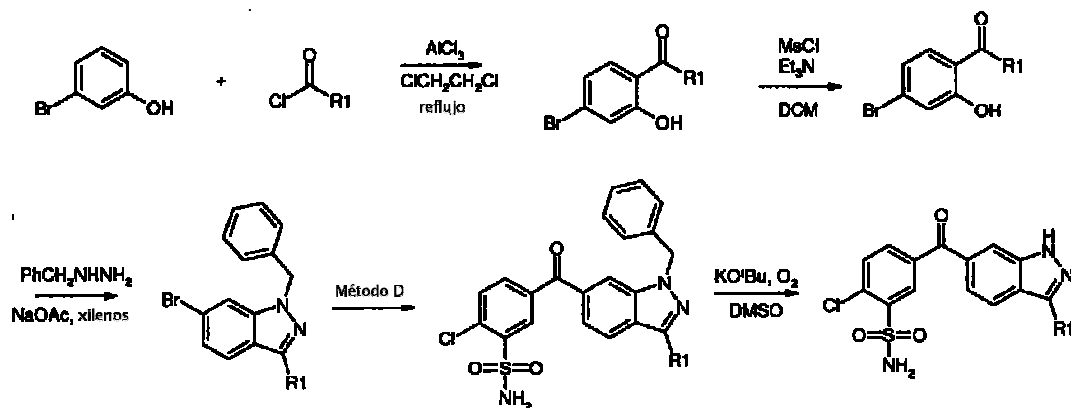
MS (m / z): 384 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{20}H_{16}ClNO_3S$: C, 62,25; H, 4,18; N, 3,63. Encontrado: C, 62,64; H, 4,18; N, 3,63. P. F. 98 - 100 °C.

2-Cloro-5-(3'-trifluorometil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida



10 MS (m / z): 438 (M-1). Datos analíticos calculados para $C_{20}H_{13}ClF_3NO_3S$: C, 54,62; H, 2,98; N, 3,18. Encontrado: C, 55,27; H, 2,97; N, 2,84. P. F. 75 - 77 °C.

Ejemplo 16: Síntesis general de análogos de indazol



Un procedimiento típico para la acilación - reordenamiento de Fries

15 A una solución de 3-bromofenol (1,0 equivalente) en cloruro de metileno (5 vol) se le añade cloruro de aluminio (1,5 equivalentes) seguido por cloruro de ácido (1,0 equivalente). La mezcla se calienta a refluxo durante 2 - 3 h, se enfría a temperatura ambiente, y se vierte la mezcla lentamente en un vaso de precipitados que contiene hielo y HCl 2 N y

se extrae con cloruro de metileno. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtra, y se concentra hasta obtener un sólido crudo, que se purifica por cromatografía instantánea.

Procedimiento general para la formación del mesilato

- 5 A una solución de fenol (1,0 equivalente) en diclorometano (5 vol) se le añade trietilamina (2,0 equivalentes). La solución resultante se enfría a 0 °C y se añade gota a gota cloruro de metilsulfonilo (1,1 equivalentes). La reacción se agita a temperatura ambiente durante (30 minutos a 18 h), se vierte en HCl 1 N y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se filtran, y se concentran para producir el producto crudo, que se purifica por cromatografía instantánea.

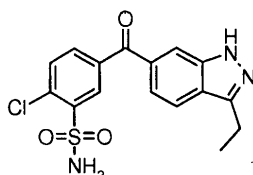
Procedimiento general para la formación de indazol

- 10 El mesilato (1,0 equivalente) se combina con la sal de HCl de la bencil hidracina (1,5 equivalentes) y acetato de sodio (3,0 equivalentes) en xilenos (6 vol). La mezcla se calienta a reflujo en un aparato Dean-Stark hasta que se completa. Se enfría la reacción a temperatura ambiente, se vierte en HCl 1 N y se extrae con tolueno. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentran para producir el indazol crudo que se purifica por cromatografía instantánea.

- 15 Procedimiento general para la N-desbencilación

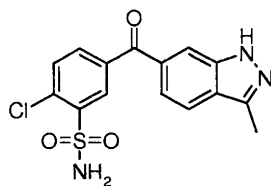
- 20 Se disuelve bencil-indazol en dimetilsulfóxido y se añade ter-butóxido de potasio (solución 1 M en tetrahidrofurano) a temperatura ambiente. Se burbujea luego oxígeno en la solución durante 5 minutos. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se detiene la reacción con cloruro de amonio saturado acuoso, luego se extrae tres veces con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, y se concentran. La purificación por cromatografía instantánea proporciona el indazol desprotegido.

Ejemplo 17: 2-Cloro-5-(3-etil-1H-indazol-6-carbonil)-bencenosulfonamida



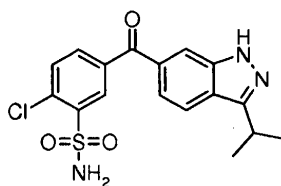
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (t, 3H, J = 8 Hz), 3,06 (q, 2H, J = 8 Hz), 5,24 (2H), 7,57 (d, 1 H, J = 0,16 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 0,16 Hz), 7,86 - 7,82 (m, 4H), 8,52 (s, 1 H). MS (m / z): 364 (M + 1).

- 25 **Ejemplo 18:** 2-Cloro-5-(3-metil-1 H-indazol-6-carbonil)-bencenosulfonamida



RMN ¹H (400 MHz, MeOD). δ 2,61 (s, 3H), 7,54 (m, 1 H), 7,78 (1 H), 7,88 (1 H), 7,98 (1 H), 8,48 (1 s, 1 H). MS (m / z): 350 (M + 1).

Ejemplo 19: 2-Cloro-5-(3-isopropil-1H-indazol-6-carbonil)-bencenosulfonamida



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (d, 6H, J = 8 Hz), 3,47 (m, 1H), 5,24 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 4 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 4 Hz), 7,86 - 7,89 (m, 2H), 8,01 (d, 1 H, J = 4 Hz), 8,52 (s, 1 H). MS (m / z): 378 (M + 1).

La Tabla 1 a continuación muestra la actividad inhibitoria (valores de IC₅₀) de compuestos representativos con MMP02 y MMP13.

5

Tabla 1

Nombre IUPAC	MMP02 IC ₅₀ (μM)	MMP13 IC ₅₀ (μM)	MW (Calculado)	MW (Encontrado)
3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	3,4	0,03	391,45	390 (M- 1)
3-{3-[2-(3-Metoxi-propil)-piridin-4-il]-1H-indol-6-carbonil} - bencenosulfonamida	3,95	0,075	449,53	450 (M+1)
3-{3-[2-(3-Morfolin-4-il-propil)-piridin-4-il]-1H-indol-6-carbonil} - bencenosulfonamida	0,8	0,01	504,61	505 (M+1)
2-Cloro-5-(4-ciclopropil-benzoil)-bencenosulfonamida	7,46	9,64	379,74	378 (M- 1)
2-Cloro-5-(4-ciclopentil-benzoil)-bencenosulfonamida	4,26	4,49	381,85	350 (M- 1)
2-Cloro-5-(4-ciclohexil-benzoil)-bencenosulfonamida	13,26	11,32	381,85	352 (M+1)
2-Cloro-5-(4-naftalen-2-il-benzoil)-bencenosulfonamida	14,54	8,58	428,9	427 (M- 1)
2-Cloro-5-(4-tiofen-2-il-benzoil)-bencenosulfonamida	13,3	9,06	443,91	442,0 (M-1)
2-Cloro-5-(4-tiofen-3-il-benzoil)-bencenosulfonamida	>30	7,06	470,98	471 (M+1)
2-Cloro-5-(4-piridin-3-il-benzoil)-bencenosulfonamida	>9	7,52	421,91	420 (M- 1)
2-Cloro-5-(4-piridin-4-il-benzoil)-bencenosulfonamida	0,51	1,5	377,87	376 (M- 1)
2-Cloro-5-[4-(2-cloro-piridin-4-il)-benzoil]-bencenosulfonamida	0,30	0,38	377,87	376 (M- 1)
5-(Bifenil-4-carbonil)-2-cloro-bencenosulfonamida	1,16	2,63	371,85	370 (M- 1)
2-Cloro-5-(3'-metil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida	6,31	5,44	385,87	384 (M- 1)
2-Cloro-5-(4'-metil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida	1,1	1,02	385,87	384 (M- 1)
2-Cloro-5-(4'-etil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida	2,05	0,38	399,9	398 (M- 1)
2-Cloro-5-(2'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida	4,05	7,55	389,84	388 (M- 1)
2-Cloro-5-(4'-fluoro-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida	1,18	1,61	389,84	388 (M- 1)
2-Cloro-5-(4'-Clorobifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida	0,72	0,63	406,29	405 (M- 1)
5-(3'-Bromo-bifenil-4-carbonil)-2-cloro-bencenosulfonamida	10,2	5,29	450,74	488 (M- 1)
2-Cloro-5-(4'-formil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida	0,18	0,13	399,86	398 (M- 1)

(continuación)

Nombre IUPAC	MMP02 IC50 (μ M)	MMP13 IC50 (μ M)	MW (Calculado)	MW (Encontrado)
Ácido 4'-(4-cloro-3-sulfamoil-benzoil)-bifenil-4-carboxílico	0,98	0,61	415,86	414 (M- 1)
Éster metílico del ácido 4'-(4-cloro-3-sulfamoil-benzoil)-bifenil-4-carboxílico	0,93	0,24	429,88	428 (M- 1)
5-(Bifenil-4-carbonil)-2-cloro-bencenosulfonamida	21,7	12,0	371,85	384 (M- 1)
2-Cloro-5-(3'-metil-bifenil-4-carbonil)-bencenosulfonamida	29,1	23,1	385,87	438 (M- 1)
2-Cloro-5-(4-pirrolidin-1-il-benzoil)-bencenosulfonamida	0,055	0,113	364,85	365 (M+1)
2-Cloro-5-[4-(2,5-dihidro-pirrol-1-il)-benzoil]-bencenosulfonamida	1,31	1,01	362,84	361 (M- 1)
2-Cloro-5-(4-pirrol-1-il-benzoil)-bencenosulfonamida	1,15	0,86	360,82	359 (M- 1)
2-Cloro-5-(4-piperidin-1-il-benzoil)-bencenosulfonamida	0,87	1,77	378,88	379 (M+1)
2-Cloro-5-[4-(3-metil-piperidin-1-il)-benzoil]-bencenosulfonamida	1,35	7,54	392,91	393 (M+1)
2-Cloro-5-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoil]-bencenosulfonamida	1,74	1,19	393,9	394 (M+1)
2-Cloro-5-(4-morfolin-4-il-benzoil)-bencenosulfonamida	0,96	1,84	380,85	381 (M+1)
2-Cloro-5-[4-(2-oxo-azetidin-1-il)-benzoil]-bencenosulfonamida	2,06	3,34	364,81	365 (M+1)
5-(4-Azepan-1-il-benzoil)-2-cloro-bencenosulfonamida	13,8	10,8	392,91	393 (M+1)
2-Cloro-5-(3-etil-1H-indazol-6-carbonil)-bencenosulfonamida	0,27	0,25	363,83	364 (M+1)
2-Cloro-5-(3-metil-1H-indazol-6- carbonil)-bencenosulfonamida	0,26	0,25	349,8	350 (M+1)
2-Cloro-5-(3-isopropil-1 H-indazol-6- carbonil)-bencenosulfonamida	6,35	3,65	377,85	378 (M+1)
2-Cloro-5-(1 H-indol-3-carbonil)-bencenosulfonamida	8,94	3,08	334,78	333 (M- 1)
2-Cloro-5-(1 H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida	0,218	0,178	334,78	333 (M- 1)
2-Cloro-5-(3-fenil-1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida	2,00	1,03	410,88	409 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(4-metoxi-fenil)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	24	6,04	440,91	439 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(4-fluoro-fenil)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	1,9	0,95	428,87	427 (M- 1)
5-[3-(3-Acetil-fenil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-bencenosulfonamida	3,9	0,59	452,92	452 (M- 1)
5-[3-(4-Acetil-fenil)-1H-indol-6-carbonil]-2-cloro-bencenosulfonamida	12,5	1,45	452,92	451 (M- 1)

(continuación)

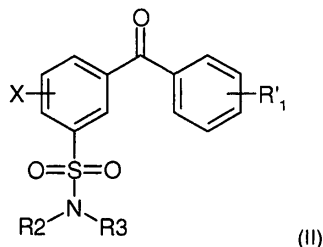
Nombre IUPAC	MMP02 IC ₅₀ (μM)	MMP13 IC ₅₀ (μM)	MW (Calculado)	MW (Encontrado)
2-Cloro-5-[3-(3-metanesulfonil-fenil)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	5,02	0,39	488,97	487 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(4-metanesulfonil-fenil)-1 H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	19,7	0,54	488,97	487 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(4-etanesulfonil-fenil)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	>30	1,01	503	501 (M- 1)
5-(3-Bifenil-4-il-1H-indol-6-carbonil)-2-cloro- bencenosulfonamida	22,8	10	486,98	485 (M- 1)
2-Cloro-5-(3-tiofen-3-il-1H-indol-6- carbonil)-bencenosulfonamida	4,6	1,6	416,91	415 (M- 1)
5-[3-(5-Acetil-tiofen-2-il)-1H-indol-6-carbonil]-2- cloro-bencenosulfonamida	6,9	0,16	458,95	451 (M- 1)
5-(1H,1'H-[3,5']Biindolil-6-carbonil)-2-cloro-bencenosulfonamida	2,95	1,65	449,92	447 (M- 1)
2-Cloro-5-(3-piridin-3-il-1 H-indol-6- carbonil)-bencenosulfonamida	2,62	0,24	411,87	410 (M- 1)
2-Cloro-5-(3-pirimidin-5-il-1H-indol-6- carbonil)-bencenosulfonamida	4	0,195	412,86	411 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	23	0,30	429,89	428 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	23	0,10	476,34	474 (M- 1)
2-Cloro-5-(3-piridin-4-il-1H-indol-6- carbonil)-bencenosulfonamida	1,05	0,09	411,87	410 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(2-cloro-piridin-4-il)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	18	0,25	446,31	444 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	3,45	0,041	425,9	424 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(2-etil-piridin-4-il)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	3,55	0,06	439,92	438 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	4,15	0,068	451,94	450 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-[2-(3-metoxi-propil)-piridin-4-il]-1H-indol-6- carbonil]-bencenosulfonamida	0,36	0,007	483,98	482 (M- 1)
2-Cloro-5-[3-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-piridin-4-il]-1H-indol- 6-carbonil]-bencenosulfonamida	0,2	0,017	498,99	497 (M- 1)
2-Fluoro-5-(1H-indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida	0,39	0,3	318,33	317 (M- 1)

(continuación)

Nombre IUPAC	MMP02 IC50 (μ M)	MMP13 IC50 (μ M)	MW (Calculado)	MW (Encontrado)
5-(1H-Indol-6-carbonil)-2-metil-bencenosulfonamida	0,20	0,1	314,37	313 (M- 1)
3-(1H-Indol-6-carbonil)-bencenosulfonamida	0,24	0,2	300,34	299 (M- 1)
2-Metil-5-[3-(2-metil-piridin-4-il)-1H-indol-6- carbonil]- bencenosulfonamida	2,4	0,02	405,48	404 (M- 1)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II



- 5 en donde R₁ se selecciona de cicloalquilo (C₃-C₇), HC(O)--, heteroarilo de (5-9) miembros, o heterocicloalquilo de (4-9) miembros, o arilo (C₆-C₁₂), dicho arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo de (5-9) miembros, y heterocicloalquilo de (4-9) miembros están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₇), carboxilo, alcocarbonilo (C₁-C₇) carbonilo, y HC(O)--;

R₂ y R₃ son hidrógeno;

X es halógeno, o alcoxi (C₁-C₇);

- 10 "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que pueden ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados o enlazados covalentemente;

- 15 "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, completamente saturado, parcialmente saturado o insaturado, no aromático que puede estar condensado, colgante, o espiro, y que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono en donde cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el -CH₂- en el anillo puede ser reemplazado con un grupo -C(O)-, y el heteroátomo de azufre puede también ser opcionalmente oxidado a grupos S(O) o S(O)₂ y en donde, en el sistema anular fusionado, un anillo puede ser un anillo heterocíclico no aromático, y el(los) otro(s) anillo(s) puede(n) ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

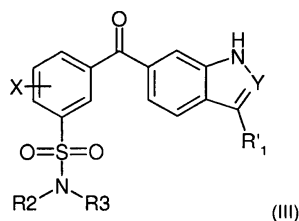
- 20 "cicloalquilo" se refiere a grupos monocíclico hidrocarbonados monocíclicos o bicíclicos saturados; y

"heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados entre N, O o S;

o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

- 25 2. Un compuesto de Fórmula (III)



- 30 en donde R₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, R₅C(O)-, R₆SO₂-, (R₇)NH-C(O)--, o (R₈)(R₉)N--, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, dicho arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquil-SO₂--, alquil-C(O)--, heterocicloalquil-alquil--, alquil-alcoxi--, alcoxi--, alquilo, arilo, cicloalquilo, halo, alcoxi-alquil--, alquil-O-C(O)--, cicloalquil-alquil--, dialquilamino-alcoxi--, y dialquilamino-alquil--;

en donde R₅, R₆, R₇, R₈ y R₉ son independientemente alquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo (C₁-C₇), halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₇), y arilo;

R₂ y R₃ son hidrógeno;

- 5 X se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, nitro, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO₂-, H₂N-SO₂-, R₅-C(O)-, alquilo, o R₄-O, en donde R₄ y R₅ son independientemente alquilo o arilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo (C₁-C₇), halo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₇), y arilo;

Y es C o N;

- 10 "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6 - 20 átomos de carbono que pueden ser un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí o ligados covalentemente;

- 15 "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se refiere a un grupo heterocíclico no aromático completamente saturado, parcialmente saturado o insaturado que puede estar fusionado, colgante, o espiro, y que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono en donde cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el -CH₂- en el anillo puede ser reemplazado con un grupo -C(O)-, y un heteroátomo de azufre también pueden ser opcionalmente oxidado hasta grupos S(O) o S(O)₂ y en donde, en el sistema anular fusionado, un anillo puede ser un anillo heterocíclico no aromático, y el(los) otro(s) anillo(s) puede(n) ser cicloalquilo, arilo, o heteroarilo;

- 20

"cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos saturados; y

"heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o bicíclico o policíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O o S;

o

- 25 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

- 30 3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R'₁ se selecciona a partir de hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo de (5-9) miembros, cicloalquilo (C₃-C₇) - alquil (C₁-C₄)-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste de alquil (C₁-C₄)-SO₂-, alquil (C₁-C₄)-C(O)-, heterocicloalquilo de (5-9) miembros - alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄) - alcoxi (C₁-C₄)-, alcoxi (C₁-C₄)-, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇), halógeno, alcoxi (C₁-C₄) - alquil (C₁-C₄)-, alquil (C₁-C₄)-O-C(O)-, dialquilamino (C₁-C₄) - alcoxi (C₁-C₄)-, y dialquilamino (C₁-C₄) - alquil (C₁-C₄)-;

R₂ y R₃ son hidrógeno;

X es hidrógeno, halógeno, o alquilo (C₁-C₇); o

- 35 una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

- 40 4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R'₁ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo, piridina, dicha piridina está opcionalmente sustituida por uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₄), halo, alcoxi (C₁-C₄) - alquil (C₁-C₄)-, heterocicloalquilo de (5-9) miembros - alquil (C₁-C₄)-, heterocicloalquilo de (5-9) miembros - alcoxi (C₁-C₄)-, y dialquilamino (C₁-C₄) - alquil (C₁-C₄)-; R₂ y R₃ son hidrógeno; X es halógeno; Y es C o N; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos.

5. Una composición farmacéutica, que comprende:

una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1 o 2 y

- 45 uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende adicionalmente

5 uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de 1) antagonistas del receptor AT₁ seleccionados a partir del grupo que consiste en abitesartan, bencilosartan, candesartan, elisartan, embusartan, enoltasartan, eprosartan, fonsartan, forasartan, glicilosartan, irbesartan, isoteolina, losartan, milfasartan, olmesartan, opomisartan, pratasartan, ripisartan, saprisartan, saralasin, sarmesina, tasosartan, telmisartan, valsartan, zolasartan; KRH-94 de Kissei, el Lusofármaco LR-B/057, el Lusofármaco LR-B/081, el Lusofármaco LR 8/087, SC-52458 de Searle, CS-866 de Sankyo, TAK-536 de Takeda, UR-7247 de Uriach, A-81282, A-81988, BIBR-363, BIBS39, BIBS-222, BMS-180560, BMS-184698, CGP-88560A, CGP-48369, CGP-49870, CGP-63170, CI-996, CV-11194, DA-2079, DE-3489, DMP-811, DuP-167, DuP-532, GA-0056, E-4177, EMD-66397, EMD-73495, EXP-063, EXP-929, EXP-3174, EXP-6155, EXP-6803, EXP-7711, EXP-9270, FK-739, HN-65021, HR-720, ICI-D6888, ICI-D7155, ICI-D8731, KR1-1177, 10 KT3-671, KW-3433, L-158809, L-158978, L-159282, L-159689, L-159874, L-1B1177, L-162154, L-162234, L-162441, L-163007, L-163017, LY-235656, LY-285434, LY-301875, LY-302289, LY-315995, ME-3221, PD-123177, PD-123319, PD-150304, RG-13647, RWJ-38970, RWJ-46458, S-8307, S-8308, SL-91,0102, U-96849, U-97018, UP-269-6, UP-275-22, WAY-126227, WK-1492.2K, WK-1360, X-6803, XH-148, XR-510, YM-358, YM-31472, ZD-6888, 15 ZD-7155 y ZD-8731, los cuales son todos ya conocidos, o cualquiera de las sales fisiológicamente compatibles, solvatos, o ésteres de los mismos; 2) antagonistas no selectivos del alfa-adrenoceptor, por ejemplo tolazolina o fenoxibenzamina; 3) antagonistas selectivos del alfa-adrenoceptor, por ejemplo doxazosina, prazosina, terazosina, o urapidilo; antagonistas del beta-adrenoceptor, por ejemplo acebutolol, alprenolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, bupranolol, carazolol, carteolol, celiprolol, mepindolol, metipranolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, 20 pindolol, propranolol, sotalol, y timolol; 4) antagonistas mixtos de adrenoceptores alfa y beta, por ejemplo carvedilol o labetalol; bloqueadores ganglionales, por ejemplo reserpina o guanetidina; 5) agonistas del adrenoceptor alfa2 (incluyendo los agonistas del adrenoceptor alfa2 que actúa en forma central), por ejemplo clonidina, guanfacina, guanabenz metildopa, y moxonidina; 6) inhibidores de renina, por ejemplo aliskireno; 7) inhibidores de ACE, por ejemplo benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, quinapril, perindopril, ramipril, espirapril, o trandolapril; 8) antagonistas mixtos o selectivos del receptor de endotelina, por ejemplo atrasentan, bosentan, clazosentan, darusentan, sitaxsentan, tezosentan, BMS-193884 o J-104132; vasodilatadores directos, por ejemplo diazóxido, dihidralazina, hidralazina, o minoxidil; 9) inhibidores duales mixtos de ACE/NEP, por ejemplo omapatrilato; inhibidores de ECE, por ejemplo FR-901533; PD-069185; CGS-26303; CGS-34043; CGS-35066; CGS-30084; CGS-35066; SM-19712; Ro0677447; 10) inhibidores selectivos de NEP; 11) antagonistas de vasopresina; 12) antagonistas del receptor de aldosterona, por ejemplo eplerenona; 13) inhibidores de aldosterona; 30 14) vacuna de angiotensina; 15) antagonistas del receptor de urotensina II; y 16) agentes anti-inflamatorios o agentes antirreumáticos.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende adicionalmente:

35 uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados de inhibidores de aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; compuestos activos de microtúbulos; compuestos alquilantes; inhibidores de histona desacetilasa; compuestos que inducen los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclooxigenasa; inhibidores de la MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos que dirigen/reducen la actividad de una proteína o lípido quinasa y otros compuestos antiangiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa; 40 agonistas de gonadorelina; antiandrógenos; inhibidores de metionina aminopeptidasa; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de neoplasias hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90, tales como 17-AAG (17-alil-amino-geldanamina, NSC330507), 17-DMAG (17-dimetil-amino-etil-amino-17-desmetoxi-geldanamina, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 de Conformia Therapeutics; temozolomida (TEMODAL®); inhibidores de proteína de huso de quinesina, tales como SB715992 o SB743921 de GlaxoSmithKline, o pentamidina/clorpromazina de CombinatoRx; inhibidores de MEK, tales como ARRY142886 de Array BioPharma, AZD6244 de AstraZeneca, PD181461 de Pfizer y leucovorina.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 para uso como un medicamento.

50 9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por MMP-2 y / o MMP-8, y / o MMP-9 y / o MMP-12 y / o MMP-13.

10. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, o 6 o 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por MMP-2 y / o MMP-8, y / o MMP-9 y / o MMP-12 y / o MMP-13. 55

11. El uso de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno o la enfermedad se seleccionan del grupo que consiste de síndrome de Alport, asma, rinitis, enfermedades pulmonares

5 obstructivas crónicas (EPOC), artritis (tal como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y restenosis, invasión de cáncer y metástasis, enfermedades que involucran la destrucción del tejido, aflojamiento de reemplazos de articulaciones de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, infarto y enfermedad cardíaca, fibrosis de hígado y renal, endometriosis, enfermedades relacionadas con el debilitamiento de la matriz extracelular, insuficiencia cardíaca, aneurismas aórticos, enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (EM), y trastornos hematológicos.